Projet de décision de réévaluation PRVD2017-06

Amitraze

(also available in English)

Le 30 juin 2017

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0975 (imprimée)
1925-0983 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-27/2017-6F (publication imprimée)
H113-27/2017-6F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2017

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Sommaire 1
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada 1
Réévaluation de l'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie 1
Principales constatations 2
Prochaines étapes 2
Aperçu 3
Qu'est-ce que l'amitraze? 3
Considérations relatives à la santé 4
Considérations relatives à l'environnement 5
Considérations relatives à la valeur 5
Mesures de réduction des risques proposées 5
Autres renseignements scientifiques requis 6
Prochaines étapes 6
Évaluation scientifique 7
1.0 Introduction 7
2.0 Le principe actif de qualité technique, ses propriétés et ses utilisations 7
2.1 Description du principe actif de qualité technique 7
2.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif de qualité technique 8
2.3 Description des utilisations homologuées de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie 9
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 9
3.1 Sommaire toxicologique 9
3.2 Dose aiguë de référence 20
3.3 Dose journalière admissible 20
3.4 Évaluation des risques en milieu résidentiel 20
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence 20
3.5 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel 21
3.5.1 Critères d'effet toxicologique 21
3.5.2 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes 22
3.6 Résumé concernant la santé et la sécurité humaines 26
4.0 Effets sur l'environnement 26
5.0 Valeur 26
5.1 Valeur de l'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie 26
5.2 Produits à usage domestique 26
5.2.1 Produits de remplacement à usage domestique 27
6.0 État de l'amitraze selon l'Organisation de coopération et de développement économiques 27
7.0 Projet de décision de réévaluation 27
8.0 Documents justificatifs 28
Tableau I Produits à base d'amitraze homologués au Canada en date du 3 mai 2017 pour utilisation dans les colliers pour animaux 31
Tableau II Identification des métabolites 31
Tableau III Profil de toxicité des colliers antitiques pour chiens Preventic contenant de l'amitraze 31
Tableau IV Profil de toxicité du produit technique amitraze 32

Tableau V Profil de toxicité des métabolites de l'amitraze 47
Tableau VI Valeurs de référence toxicologique utilisées pour l'évaluation des risques pour la santé associés à l'amitraze 48
Références 49

Sommaire

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada

L'objectif primaire de Santé Canada en matière de réglementation des pesticides est de protéger la santé des Canadiens et l'environnement. Un pesticide doit être homologué par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) avant de pouvoir être importé, vendu ou utilisé au Canada. Il doit subir une évaluation des risques rigoureuse et fondée sur des données scientifiques pour que sa vente soit autorisée au Canada.

Tous les pesticides homologués sont réévalués sur une base cyclique par l'ARLA afin de garantir qu'ils continuent de respecter les normes modernes en matière de santé et de sécurité environnementale, et qu'ils ont toujours une valeur. La réévaluation peut être effectuée plus rapidement que prévu si des changements ont été apportés aux renseignements requis ou à la méthode d'évaluation des risques. Une réévaluation peut se traduire par :
des changements dans la façon d'utiliser les produits;

- des changements aux étiquettes de produits pour satisfaire aux normes actuelles de santé et de sécurité environnementale;

- le retrait de produits du marché pour prévenir tout futur dommage à la santé ou à l'environnement.

Réévaluation de l'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie

L'amitraze est un acaricide/insecticide homologué pour la suppression de la tique américaine du chien et de la tique sanguine chez les chiens qui sont âgés de plus de 12 semaines et dont le tour du cou mesure jusqu'à 62 cm, dans un collier pour animal domestique à libération lente.

Au cours de la réévaluation de l'amitraze utilisé dans les colliers pour animaux de compagnie, l'ARLA a examiné les renseignements scientifiques fournis par les fabricants de pesticides et les publications scientifiques. Pour l'évaluation relative à la santé humaine, les scénarios d'exposition suivants ont été examinés : l'exposition durant et après l'installation du collier, le contact avec le pesticide après l'installation du collier. En raison de la nature de l'utilisation de l'amitraze (dans un collier pour animal domestique), il n'a pas été nécessaire de mener une évaluation de l'exposition alimentaire ni une évaluation environnementale.

L'amitraze est également homologué pour la lutte contre le varroa dans les colonies d'abeilles domestiques. Cependant, comme cette utilisation a été homologuée en 2012, l'évaluation des risques associés à l'utilisation de l'amitraze dans les colonies d'abeilles est jugée à jour et, par conséquent, n'est pas prise en compte dans la présente réévaluation.

Principales constatations

L'évaluation des risques pour la santé humaine révèle des risques préoccupants liés à l'exposition après traitement à la suite d'un contact avec des chiens domestiques portant un collier imprégné d'amitraze. En conséquence, il est proposé pour l'instant d'annuler l'homologation de l'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour animaux domestiques.

Prochaines étapes

Le Projet de décision de réévaluation peut maintenant être consulté par le public pendant une période de 90 jours à compter de sa date de publication. L'ARLA invite les membres du public à formuler des commentaires sur la décision de réévaluation proposée concernant l'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie, y compris des propositions qui pourraient approfondir l'évaluation des risques et la gestion des risques. Une fois que l'ARLA aura pris connaissance des commentaires et de tout renseignement reçu lors de la période de consultation publique, elle publiera sa décision définitive.

Aperçu

Projet de décision de réévaluation concernant l'amitraze utilisé dans les colliers pour animaux domestiques

L'évaluation révèle que, dans les conditions d'utilisation actuelles, les colliers pour animaux domestiques contenant de l'amitraze ne satisfont pas aux normes de sûreté en vigueur en raison des risques qu'il présente pour la santé humaine. En conséquence, l'ARLA propose d'annuler l'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour animaux domestiques.

Avant de prendre une décision de réévaluation finale concernant l'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour animaux, l'ARLA acceptera et examinera tous les commentaires du public formulés par écrit au sujet du projet de décision pendant une période de 90 jours à compter de la date de publication du document. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent en page couverture. Dans sa décision finale, l'ARLA tiendra compte de toutes les données et de tous les renseignements supplémentaires soumis pendant la période de consultation.

Fondements de la décision de réévaluation de Santé Canada

Aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, tous les pesticides homologués doivent être réévalués de façon cyclique par l'ARLA afin de garantir qu'ils continuent de respecter les normes modernes en matière de santé et de sécurité environnementale, et qu'ils sont toujours utiles. La réévaluation se fonde sur les données fournies par les fabricants de pesticides, sur des rapports scientifiques publiés, sur des renseignements provenant d'autres organismes de réglementation et sur toute autre information pertinente disponible. Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes d'évaluation des risques et des dangers reconnues à l'échelle internationale ainsi que des approches et des politiques de gestion des risques modernes.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides et sur le processus d'évaluation, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du de site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Qu'est-ce que l'amitraze?

L'amitraze est un acaricide/insecticide homologué pour la suppression de la tique américaine du chien et de la tique sanguine chez les chiens qui sont âgés de plus de 12 semaines et dont le tour du cou mesure jusqu'à 62 cm, dans un collier pour animal domestique à libération lente, et pour lutter contre le varroa dans les colonies d'abeilles domestiques.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de l'amitraze dans les colliers pour animaux domestiques peuvent-elles nuire à la santé humaine?
Des risques préoccupants ont été relevés en ce qui concerne le collier antitiques pour chiens Preventic, qui contient de l'amitraze, lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette.

Une personne peut être exposée à l'amitraze lorsqu'elle manipule et qu'elle met en place le collier, ou lorsqu'elle entre en contact avec un chien qui porte le collier. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : les doses n'ayant aucun effet sur la santé et les doses auxquelles les gens sont susceptibles d'être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (p. ex. les mères qui allaitent et les enfants). En conséquence, le sexe est pris en compte dans l'évaluation des risques. Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux de laboratoire sont jugées acceptables pour l'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets possibles sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets sur la santé constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent davantage) à celles auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les pesticides sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Chez les animaux de laboratoire, la toxicité aiguë par voie orale du principe actif, l'amitraze, variait de façon importante d'une espèce à l'autre, allant de faible à élevée. L'amitraze présentait une toxicité aiguë légère par voie cutanée et une toxicité faible par inhalation. Il s'est révélé minimalement irritant pour les yeux et légèrement irritant pour la peau, et a provoqué une réaction cutanée allergique. En conséquence, à la suite des consultations sur la décision proposée, si le maintien de l'homologation de l'amitraze est jugé acceptable en ce qui concerne les colliers pour chiens, les mots indicateurs suivants et la mention de danger « DANGER – POISON » et « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » doivent figurer sur l'étiquette des produits renfermant ce principe actif.

Le collier antitiques pour chiens Preventic présentait une toxicité aiguë faible par les voies orale et cutanée. Il n'était pas irritant pour la peau et n'a pas provoqué de réaction cutanée allergique chez les animaux de laboratoire. D'après l'aspect physique du produit, qui est un collier de plastique imprégné d'amitraze, on estime que le produit ne présente pas de toxicité aiguë par inhalation ou de danger en matière d'irritation oculaire. En ce qui concerne la sûreté des chiens portant le collier antitiques pour chiens Preventic, le degré de préoccupation a été jugé faible d'après une évaluation globale, qui incluait une étude chez les chiens portant le collier dans des conditions simulant une exposition exagérée à l'amitraze.

Les résultats des tests de toxicité à court terme et à long terme (toute la durée de vie) chez les animaux fournis par les titulaires et les renseignements provenant des publications scientifiques ont été évalués pour établir le risque que l'amitraze cause des effets neurotoxiques et

immunotoxiques, une toxicité chronique, le cancer, une toxicité sur les plans de la reproduction et du développement, et divers autres effets. Les critères d'effet les plus sensibles utilisés pour l'évaluation des risques étaient les effets sur le système nerveux. Des signes de sensibilité ont été observés chez les jeunes animaux comparativement aux animaux adultes dans les études à la disposition de l'ARLA. On ne disposait pas de suffisamment de renseignements pour évaluer adéquatement les effets de l'amitraze sur le système nerveux des jeunes animaux. Dans l'évaluation des risques, on a pris en compte les renseignements qui précèdent pour établir le degré acceptable d'exposition des humains à l'amitraze.

Risques en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels

Des risques préoccupants ont été relevés en ce qui concerne l'utilisation du collier antitiques pour chiens Preventic en milieu résidentiel.

Les adultes peuvent être exposés à l'amitraze lorsqu'ils manipulent le collier antitiques pour chiens Preventic et par contact direct avec des résidus d'amitraze présents sur la peau. Les adultes, les adolescents et les enfants peuvent aussi être exposés à l'amitraze par contact direct avec des résidus d'amitraze présents sur la peau des animaux traités. En outre, les enfants peuvent ingérer des résidus d'amitraze en portant la main à la bouche après avoir touché des chiens traités.

Le fait que les adultes, les adolescents et les enfants puissent entrer en contact avec des chiens portant le collier antitiques pour chiens Preventic est une source de préoccupation.

Considérations relatives à l'environnement

L'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour chiens ne pose pas de risque pour l'environnement, car est jugée négligeable.

Considérations relatives à la valeur

L'utilisation de l'amitraze dans les colliers antitiques est homologuée pour la suppression de la tique américaine du chien et de la tique sanguine chez les chiens. De nombreuses espèces de tiques sont des vecteurs de maladies, et les produits, comme les colliers pour animaux de compagnie, figurent au nombre des moyens utilisés pour aider à protéger les chiens des tiques. De plus, des médicaments à usage vétérinaire destinés aux chiens sont également offerts pour lutter contre les tiques.

Mesures de réduction des risques proposées

L'ARLA a évalué les renseignements disponibles et a conclu que l'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie et la préparation commerciale connexe utilisée conformément au mode d'emploi sur l'étiquette posent des risques préoccupants pour la santé humaine. Plus particulièrement, des risques préoccupants pour la santé ont été relevés quant à l'exposition après traitement (l'installation des colliers contenant de l'amitraze). En

conséquence, l'ARLA propose d'annuler l'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie au Canada.

Autres renseignements scientifiques requis

Puisque l'ARLA propose d'annuler l'homologation des utilisations de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie, aucune donnée additionnelle n'est requise.

Prochaines étapes

Au cours de la période de consultation, les titulaires et les organisations intéressées peuvent présenter d'autres données que l'ARLA pourrait utiliser afin d'approfondir l'évaluation des risques (données sur l'exposition ou renseignements sur l'utilisation) et qui pourraient nécessiter la révision des mesures de réduction des risques. Les parties intéressées qui envisagent de présenter ce type d'information sont invitées à communiquer avec l'ARLA dès le début de la période de consultation, afin de savoir quelles études ou quels renseignements pourraient être fournis afin d'aider à approfondir les évaluations des risques pertinentes.

Avant de prendre une décision de réévaluation finale au sujet de l'amitraze, l'ARLA examinera tous les commentaires formulés par le public en réponse au présent document de consultation. Elle publiera ensuite un document de décision de réévaluation[1] dans lequel seront exposés sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires reçus au sujet de la décision proposée et ses réponses à ces commentaires.

[1] « Énoncé de décision » tel que requis par le paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Évaluation scientifique

1.0 Introduction

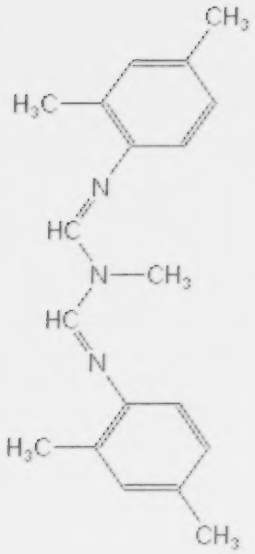
L'amitraze fait l'objet d'une réévaluation au Canada, comme l'a indiqué l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) dans la Note de réévaluation REV2011-04, *Amitraze*, datée du 22 novembre 2011. La présente réévaluation vise à examiner les renseignements existants sur le principe actif, l'amitraze, aux fins d'utilisation dans les colliers pour animaux de compagnie, et sur la préparation commerciale à usage domestique, afin de s'assurer que les évaluations des risques satisfont aux normes en vigueur.

À la suite de l'annonce de la réévaluation de l'amitraze, le titulaire du principe actif de qualité technique a indiqué qu'il continuait d'appuyer l'homologation de l'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie. L'amitraze est un acaricide/insecticide qui appartient au groupe 19 du classement des pesticides selon le mode d'action aux fins de la gestion de la résistance. Il interagit avec les récepteurs de l'octopamine dans le système nerveux de la tique, afin de lutter contre la tique américaine du chien et la tique sanguine chez les chiens. Les produits à base d'amitraze qui sont actuellement homologués aux fins d'utilisation dans les colliers pour animaux de compagnie sont énumérés au tableau 1 de l'annexe I.

2.0 Le principe actif de qualité technique, ses propriétés et ses utilisations

2.1 Description du principe actif de qualité technique

Nom commun		amitraze
Utilité		insecticide
Famille chimique		formamidine
Nom chimique		
1	**Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)**	*N*,*N*'-[(méthylimino)diméthylidyne]di-2,4-xylidine
2	**Chemical Abstracts Service (CAS)**	*N*'-(2,4-diméthylphényl)-*N*-[[(2,4-diméthylphényl)imino]méthyl]-*N*-méthylméthanimidamide
Numéro CAS		33089-61-1
Formule moléculaire		$C_{19}H_{23}N_3$

Formule développée	
Masse moléculaire	293,4
Pureté du principe actif de qualité technique	97,0 % minimum
N° d'homologation	23485

2.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif de qualité technique

Propriété	**Résultat**
Pression de vapeur à 25 °C	0,34 mPa
Spectre d'absorption ultraviolet (UV) – visible	λ_{max} = 290 nm; aucune absorption prévue à > 300 nm
Solubilité dans l'eau à 20 °C	< 0,1 mg/L
Coefficient de partage *n*-octanol/eau à 25 °C	Log K_{oe} = 5,5
Constante de dissociation	pK_a = 4,2

2.3 Description des utilisations homologuées de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie

En date du 3 mai 2017, un principe actif de qualité technique et une préparation commerciale à usage domestique ont été homologués au Canada aux fins d'utilisation dans les colliers pour chiens (tableau 1 de l'annexe I). Toutes les utilisations appuyées par les titulaires lorsque la réévaluation a été amorcée ont été prises en compte dans l'évaluation des risques liés à l'amitraze. L'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie vise à lutter contre la tique américaine du chien et la tique sanguine chez les chiens et appartient à la catégorie d'utilisation 24 : animaux familiers.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

Le Rapport d'évaluation ERC2013-04, *Amitraze*, résume les données toxicologiques évaluées concernant l'amitraze. Ce sommaire est fondé sur les examens antérieurs de l'ARLA ainsi que sur la littérature scientifique publiée. La réévaluation de l'amitraze révèle que des renseignements sont nécessaires pour mieux caractériser la toxicité de l'amitraze. Même si des études de toxicité pour la reproduction et des études de toxicité pour le développement chez les espèces autres que les rongeurs étaient disponibles, certaines de ces études présentaient des lacunes ou ne satisfaisaient pas aux normes en vigueur concernant les essais de toxicité. De plus, aucune information permettant d'évaluer la neurotoxicité découlant de l'administration de doses aiguës et de doses répétées ainsi que la neurotoxicité pour le développement n'était disponible pour l'amitraze. Au même titre que les autres organismes de réglementation, l'ARLA applique des facteurs pour tenir compte des diverses sources d'incertitude et de variabilité dans l'ensemble de données toxicologiques. L'expression « facteur d'incertitude » est utilisé pour désigner les facteurs associés à l'extrapolation d'une espèce à l'autre, la variation entre les espèces, l'extrapolation de la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) à une dose sans effet nocif observé (DSENO) en l'absence d'une telle dose, l'extrapolation de la durée d'administration des doses et la présence de lacunes dans l'ensemble de données. D'après l'information disponible et le caractère exhaustif des données, un facteur d'incertitude de 10 lié à l'ensemble des données a été appliqué aux évaluations des risques de l'amitraze pour la santé humaine.

Des renseignements additionnels ont été fournis à l'ARLA. Une étude de neurotoxicité aiguë par gavage et une étude de neurotoxicité par le régime alimentaire d'une durée de 90 jours, toutes deux réalisées chez le rat, ont été présentées. Une demande d'exemption relative à la présentation d'une étude de toxicité pour le développement chez les espèces autres que les rongeurs a été acceptée. Enfin, le titulaire a présenté une étude prolongée de toxicité pour la reproduction sur une génération (EOGRTS) menée chez le rat, dans laquelle les parents et leurs petits ont reçu de l'amitraze par gavage. En plus d'une évaluation approfondie des paramètres de reproduction, l'EOGRTS comprenait une évaluation préalable de la neurotoxicité pour le développement. Ces données, de même que les renseignements issus de la littérature publiée, ont été incorporées à l'évaluation globale de l'ensemble des données toxicologiques concernant l'amitraze.

Dans les études toxicocinétiques, l'amitraze marqué au carbone-14 (^{14}C) était absorbé rapidement après l'administration d'une dose unique par voie orale. Les concentrations maximales d'amitraze radiomarqué étaient détectées dans le sang des chiens et dans l'urine des rats dans les huit heures suivant l'administration de la dose. L'amitraze radiomarqué chez les rats, les souris, les babouins et les humains était également rapidement excrété après l'administration d'une dose unique par voie orale, principalement dans les urines, et représentait entre 65 et 85 % de la dose administrée. Aucune différence significative n'a été observée entre les espèces ou entre les sexes relativement au pourcentage d'amitraze radiomarqué excrété dans les urines. Chez toutes les espèces, entre 55 et 74 % de la dose administrée a été excrétée dans les urines dans les 24 heures suivant l'administration. De plus, chez les souris, l'administration préalable d'aminitraze non radiomarqué par le régime alimentaire pendant trois semaines n'a pas modifié les taux d'élimination par voie urinaire ou par voie fécale de la radioactivité après l'administration d'une dose unique par voie orale de l'amitraze marqué au ^{14}C. Chez les rats, les souris et les babouins, les taux de radioactivité les plus élevés mesurés se situaient dans le foie, les glandes surrénales et/ou les yeux.

Chez toutes les espèces examinées, l'amitraze a été presque complètement métabolisé. Les conjugués du BTS 28369, qui ont été convertis en acide libre après hydrolyse, se sont révélés être les principaux métabolites urinaires. Les autres métabolites urinaires qui étaient présents chez toutes les espèces à des niveaux allant de 1 à 6 % chacun étaient les suivants : BTS 24868, BTS 27919, BTS 39098, BTS 31158 et BTS 27271. Les produits de la réaction formée dans les sucs gastriques d'un chien ayant reçu une dose unique par voie orale de l'amitraze marqué au ^{14}C comprenaient les métabolites BTS 24868, BTS 27271 et BTS 27919. L'amitraze non modifié ne représentait qu'un pourcentage minime de la radioactivité (3 à 6 %) dans les sucs gastriques. La comparaison du métabolisme de l'amitraze marqué au ^{14}C chez le rat, la souris, le babouin et l'humain a révélé que le profil métabolique urinaire était similaire chez ces espèces. Selon les résultats des études sur le métabolisme, la voie métabolique de l'amitraze chez les mammifères comprend l'hydrolyse en BTS 27271 et en BTS 27919, avec la formation subséquente du métabolite principal et terminal, soit le BTS 28369. Les noms chimiques des métabolites de l'amitraze figurent au tableau II de l'annexe I.

La toxicité aiguë par voie orale de l'amitraze variait de façon importante chez les espèces examinées (rat, souris, cobaye, lapin, babouin et cochon), la dose létale pour 50 % de la population reflétant une toxicité élevée chez le chien et le cochon, et une toxicité faible chez la souris. Les espèces autres que les rongeurs étaient généralement plus sensibles que les rongeurs aux effets toxiques de l'amitraze après l'administration d'une dose unique par voie orale. Chez le rat, l'amitraze présentait une toxicité aiguë légère par voie cutanée et une toxicité aiguë faible par inhalation. Il était minimalement irritant pour les yeux et légèrement irritant pour la peau chez le lapin, et était considéré comme un sensibilisant cutané potentiel chez le cobaye selon le test de maximisation.

Le collier antitiques pour chiens Preventic présentait une toxicité aiguë faible par voie orale chez le rat et par voie cutanée chez le lapin. Il était non irritant pour la peau chez le lapin et n'était pas un sensibilisant cutané chez le cobaye selon le test de Buehler. Compte tenu de sa forme physique, c'est-à-dire un collier de plastique imprégné d'amitraze, le produit n'est pas considéré comme présentant un danger de toxicité aiguë par inhalation ou un danger d'irritation oculaire.

Une étude sur la sécurité menée chez le chiot beagle était disponible. Dans cette étude, les chiots devaient porter des colliers qui étaient considérés comme équivalents au collier antitiques pour chiens Preventic sur le plan des constituants de la préparation. Les chiots portaient un, trois ou cinq colliers, représentant, respectivement, une fois (1×), trois fois (3×) et cinq fois (5×) la dose d'application proposée, pendant une période de 30 jours. Une diminution de la consommation alimentaire a été observée chez les chiots mâles du groupe 5×. Dans ce groupe, les chiots des deux sexes ont également présenté de légères hausses des taux de glucose et d'azote uréique dans le sang. Chez les chiots du groupe 3×, des hausses marginales des taux de glucose et d'azote uréique dans le sang ont été observées seulement chez un sexe et/ou à de très rares occasions. Pour déterminer le degré de préoccupation associé à ces résultats, il est précisé qu'on n'a observé aucun signe clinique de toxicité ou et aucun effet sur le poids corporel au sein des chacun des groupes de traitement. D'après l'évaluation des renseignements généraux de cette étude, le degré de préoccupation en ce qui concerne la sécurité du collier antitiques pour chiens Preventic est jugé faible.

Bien qu'aucune étude acceptable sur l'exposition répétée à l'amitraze par voie cutanée et par inhalation n'était disponible, l'ensemble des données toxicologiques a été jugé suffisant pour établir les critères d'effet aux fins de l'évaluation des risques.

Dans les études portant sur la toxicité par voie orale à court terme de l'amitraze administré par gavage et par le régime alimentaire, les souris et les rats ont présenté une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel. Une hépatotoxicité a été observée chez la souris. L'administration d'amitraze par gavage chez le rat a provoqué des signes cliniques de toxicité (irritabilité, excitabilité, comportement agressif, sifflements) tandis que l'administration par le régime alimentaire a provoqué l'augmentation du poids absolu des organes et la modification des paramètres de biochimie clinique. Qu'ils aient reçu un traitement de 90 jours ou de deux ans, les chiens à qui l'on a administré des capsules d'amitraze ont présenté une dépression du système nerveux central, un ralentissement de la fréquence cardiaque et une baisse de la température corporelle à des doses similaires. En ce qui concerne les effets sur le système nerveux, le chien s'est révélé être l'espèce de laboratoire étudiée la plus sensible. Fait à souligner, dans le Rapport d'évaluation ERC2013-04, l'étude de 90 jours et celle de deux ans sont incorrectement présentées comme des études d'exposition par le régime alimentaire. De plus, après réexamen des données, l'étude de 90 jours est maintenant considérée comme une étude complémentaire en raison de la petite taille des groupes.

Plusieurs études de mutagénicité portant sur l'amitraze n'ont pas démontré que la substance possédait un pouvoir mutagène, notamment des essais de mutation ponctuelle microbienne, une étude de létalité dominante chez des souris mâles et femelles, une étude des micronoyaux chez la souris, un essai de synthèse non programmée d'ADN sur des cellules embryonnaires humaines et un essai de transformation cellulaire. Un essai de mutation au moyen de cellules de lymphome de souris a donné des résultats positifs équivoques à des concentrations cytotoxiques. Dans l'ensemble, l'amitraze n'a pas été jugé génotoxique.

Après une exposition chronique (deux ans) à l'amitraze par le régime alimentaire, on a observé chez la souris des effets sur l'estomac (hyperkératose du préestomac chez les mâles et

proéminence du repli séparant le préestomac de l'estomac glandulaire) ainsi qu'une diminution de la prise de poids corporel et de la consommation alimentaire. On a également observé chez les souris mâles un comportement agressif, et chez les femelles, une diminution du rapport cellules myéloïdes/érythroïdes dans la moelle osseuse. Une étude par le régime alimentaire de deux ans chez le rat a montré des effets se limitant à un comportement anormal (nervosité, excitabilité) et à une diminution du poids corporel chez les deux sexes, ainsi qu'à des convulsions chez les mâles.

Aucun signe d'oncogénicité n'a été observé chez des rats exposés à l'amitraze par le régime alimentaire pendant deux ans. Chez la souris, l'administration d'amitraze par le régime alimentaire a provoqué une incidence accrue des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles ainsi que des adénomes du poumon chez les mâles, à la dose la plus forte évaluée. Cependant, compte tenu de la diminution de la prise de poids corporel observée après 18 mois de traitement, on a conclu que la dose la plus forte administrée dans l'étude chez la souris dépassait la dose maximale tolérée. En conséquence, la réponse tumorale observée chez la souris à la dose la plus forte évaluée n'a pas été jugée significative sur le plan toxicologique. Dans l'ensemble, le poids de la preuve a permis de conclure que l'amitraze n'était pas cancérogène.

Dans l'étude de neurotoxicité aiguë par voie orale chez le rat, on a observé une diminution du poids corporel peu après le début de l'étude ainsi que des effets sur l'activité motrice à la plus faible dose évaluée. Aux doses les plus élevées, on a signalé une réduction de la force de préhension, une hypersensibilité, une hypoactivité, des convulsions et une incapacité à marcher, certains de ces effets étant observés une ou deux semaines après l'administration d'une dose unique par gavage. Des résultats semblables à ceux observés dans l'étude de neurotoxicité aiguë ont également été observés dans l'étude de neurotoxicité par le régime alimentaire de 90 jours chez le rat qui a été présentée récemment, mais à des doses plus faibles. Aucun signe de lésion pathologique des tissus du système nerveux n'a été observé dans ces études.

Dans une étude publiée examinant les effets de l'amitraze sur les concentrations de neurotransmetteurs dans diverses régions du cerveau, des rats adultes ont reçu cinq doses quotidiennes d'amitraze par gavage. Dans toutes les régions du cerveau examinées (hypothalamus, mésencéphale, hippocampe, striatum, cortex préfrontal), le cycle métabolique de la norépinéphrine, de la sérotonine et de la dopamine était réduit, provoquant une hausse de la concentration de ces neurotransmetteurs et une baisse de la concentration de leurs métabolites. Les résultats de cette étude montrent que l'amitraze peut franchir la barrière hémato-encéphalique.

Dans une étude publiée portant sur l'amitraze au cours de laquelle des rats ont également reçu des médicaments qui entravent les fonctions du système nerveux central, les auteurs de l'étude ont avancé que les effets observés de l'amitraze sur la fonction motrice pourraient être une conséquence des effets inhibiteurs de l'amitraze sur l'activité de la monoamine oxydase. On a également observé dans cette étude une hausse des concentrations de noradrénaline et de dopamine, et une baisse des concentrations d'acide homovanillique, un métabolite de la dopamine.

Des études de toxicité pour le développement menées chez le rat et le lapin par gavage, ainsi qu'une étude complémentaire de toxicité pour la reproduction sur trois générations chez le rat et une étude de dépistage de la toxicité (eau potable) pour la reproduction et le développement chez le rat tirées de la littérature publiée, étaient disponibles pour l'amitraze. Dans l'étude de détermination des doses fondée sur la toxicité pour le développement chez le rat, on a observé une diminution du poids des foetus, et dans une étude complémentaire de toxicité pour le développement chez le rat, on a constaté une baisse du nombre moyen de petits par portée. Dans ces études, les effets sur le développement ont été observés en présence d'une réduction de la prise de poids corporel chez la mère. Dans une étude de référence sur la toxicité pour le développement chez le rat, on a observé une augmentation de la mortalité chez les embryons, une diminution du poids des portées et la dilatation des uretères chez les fœtus en présence d'une diminution de la consommation d'aliments, une prise de poids ainsi qu'une opacité oculaire chez les mères. Dans le Rapport d'évaluation ERC2013-04, on fait état de l'augmentation de la fréquence de la dilatation pyélique chez le fœtus de rat liée au traitement et survenue dans le cadre de l'étude de référence sur la toxicité pour le développement. Une analyse approfondie de ces effets a permis de conclure que cette augmentation n'était pas significative sur le plan toxicologique, compte tenu de l'absence d'une relation dose-réponse.

Les effets sur le développement observés dans des études complémentaires par gavage chez le lapin comprenaient la diminution du nombre de petits par portée et du poids corporel des fœtus en présence d'effets chez les mères (signes cliniques ou hypertrophie hépatocellulaire). Dans une étude de référence sur la toxicité pour le développement par gavage chez le lapin, des cas d'avortements et de perte de la portée entière ont été observés à une dose ayant entraîné des signes cliniques de toxicité et de perte de poids corporel chez les mères. Une demande d'exemption relative à la présentation d'une nouvelle étude de toxicité pour le développement chez les espèces autres que les rongeurs (par exemple, les lapins) a été acceptée à la lumière du poids de la preuve disponible pour évaluer la toxicité de l'amitraze pour le développement.

Dans une étude de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement tirée de la littérature publiée, au cours de laquelle l'amitraze a été administré à des rats dans de l'eau potable, la toxicité pour les parents s'est manifestée par des signes cliniques et une diminution du poids corporel. À la même dose, des effets sur les testicules et les paramètres du sperme ont été observés chez les rats adultes, y compris une diminution du poids des testicules, des vésicules séminales, de l'épididyme et de la prostate, ainsi qu'une réduction de la motilité des spermatozoïdes et une légère diminution du nombre de spermatozoïdes. Des changements dégénératifs ont été constatés sur les testicules d'un rat. Une diminution du nombre de petits viables et une augmentation des pertes post-implantatoires ont été observées à la dose toxique pour les parents.

Dans une étude complémentaire de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur trois générations chez le rat, les effets chez la génération parentale se limitaient à une diminution du poids corporel et de la consommation d'aliments. À ces mêmes doses, les mères ont présenté une diminution du nombre de descendants de la première génération par portée; une diminution de l'indice de viabilité a également été observée chez les descendants de la première génération. À la dose inférieure suivante, une diminution des indices de lactation a été observée chez les

descendants de toutes les générations. Une diminution des indices de lactation a également été observée chez les descendants de la troisième génération à la plus faible dose évaluée.

Dans une étude de détermination des doses pour l'EOGRTS chez le rat, une augmentation de la mortalité des petits a été observée à des doses entraînant des signes cliniques de toxicité (comme l'hyperactivité, l'hypoactivité et une posture voûtée) chez les parents. Les petits présentaient aussi des tremblements du corps entier à partir du jour postnatal (JPN) 8 (le jour où l'administration directe du traitement a été amorcée chez les petits) même à la plus faible dose évaluée, laquelle n'a entraîné aucun effet toxique chez les parents.

Dans l'EOGRTS définitive chez le rat, la toxicité pour la génération parentale à la suite du gavage était évidente à la plus forte dose évaluée. Au nombre des effets observés figuraient la réduction du poids corporel et de la consommation d'aliments, des signes de toxicité générale et/ou de neurotoxicité (diminution de l'activité motrice, du redressement sur les pattes arrière et de la température corporelle; et augmentation de la réactivité et de la souillure par l'urine ou des matières fécales) et la modification des paramètres de coagulation et de biochimie clinique. Au cours de la période postnatale, une légère augmentation de la mortalité chez les petits ayant reçu la dose élevée entre le JPN 1 et le JPN 4 a été observée; bon nombre de ces morts ont été attribuées à la perte de la portée entière après l'observation de convulsions chez les mères au JPN 1.

Dans l'EOGRTS, les petits ont reçu de l'amitraze par gavage à partir du JPN 7. À la plus forte dose évaluée, on a observé une diminution de la prise de poids corporel chez les petits jusqu'au JPN 21, à partir duquel une diminution légère du poids corporel des petits a également été observée. Chez la progéniture mâle sacrifiée au JPN 21, des modifications des mesures morphométriques du cerveau consistant en une diminution de l'épaisseur du gyrus parahippocampal et du corps calleux ont été observées à la dose élevée. Les mesures morphométriques du cerveau n'ont pas été évaluées chez les petits ayant reçu la plus faible dose. Dans l'EOGRTS, la diminution du poids corporel chez les petits de la génération F1 a persisté à la dose élevée après le sevrage. Chez ces jeunes animaux adultes, des effets semblables à ceux signalés chez la génération parentale ont été constatés (diminution de l'activité motrice, du redressement sur les pattes arrière et de la température corporelle; augmentation de la réactivité et modification des paramètres de coagulation et de biochimie clinique). Une diminution de la taille de la région hypothalamique a aussi été observée chez les descendants de la première génération sacrifiés au JPN 90, de même qu'une dégénérescence neuronale de l'amygdale chez une femelle. Tous les effets susmentionnés chez les petits sont survenus à une dose qui causait également des effets toxiques chez les parents. Il a été noté que les tremblements du corps entier qui avaient été observés dans l'EOGRTS de détermination de la dose n'avaient pas été observés dans l'EOGRTS définitive, malgré l'administration de doses similaires dans les deux études.

À la dose inférieure suivante de l'EOGRTS, qui n'avait pas entraîné de toxicité chez les parents, une augmentation du poids des glandes thyroïde/parathyroïde a été observée chez la progéniture femelle sacrifiée au JPN 21. Une diminution des concentrations de la thyroxine (T4) a aussi été observée à cette dose chez la progéniture femelle sacrifiée au JPN 90. Il a été reconnu que les effets liés à la glande thyroïde étaient observés chez les femelles seulement, qu'ils se produisaient à différents moments et qu'ils n'étaient étayés par aucune constatation

histopathologique. Cependant, la DMENO chez la progéniture femelle a été établie en fonction de ces constatations afin de prévenir les effets potentiels sur la glande thyroïde.

Dans l'EOGRTS, les effets toxiques pour la reproduction observés à la dose élevée comprenaient un nombre réduit de petits vivants dans les portées de descendants de la première génération, de même que la modification du cycle œstral et l'augmentation du poids absolu de l'utérus et du nombre de follicules ovariques chez les femelles de la première génération de descendants. Selon le document d'orientation 117[2] publié par l'Organisation de coopération et de développement économiques, les effets de tels paramètres sont considérés comme des éléments déclencheurs potentiels de la réalisation d'une évaluation de deuxième génération dans le cadre de l'EOGRTS. Toutefois, l'absence d'une évaluation de deuxième génération dans cette étude était peu préoccupante, puisque les effets susmentionnés liés à la dose élevée étaient peu marqués et que les données probantes trouvées dans la base de données sur l'amitraze selon lesquelles les générations subséquentes étaient plus sensibles que les précédentes n'étaient pas convaincantes. En outre, l'ARLA estime que les points de départ sélectionnés pour l'évaluation des risques pour la santé humaine offrent aux générations subséquentes une protection adéquate contre les effets potentiels.

Dans une étude publiée examinant les effets d'une exposition prénatale et postnatale à l'amitraze sur les concentrations de neurotransmetteurs (norépinéphrine, dopamine et sérotonine) dans diverses régions du cerveau chez les petits, des rates gravides ont reçu de l'amitraze par gavage pendant la gestation et la lactation. Chez les petits sacrifiés au JPN 60, des modifications du contenu et du métabolisme des trois neurotransmetteurs ont été observées dans diverses régions du cerveau. La réponse n'était pas entièrement uniforme dans les différentes régions du cerveau ou entre les sexes, mais les résultats donnent à penser que l'exposition maternelle à l'amitraze peut altérer l'activité neurochimique noradrénergique, sérotoninergique et dopaminergique chez les petits, ce qui peut provoquer des altérations fonctionnelles. Des variations dans les constituants neurochimiques ont été observées dans le cortex préfrontal, le striatum et l'hippocampe, des régions du cerveau qui sont liées aux processus d'apprentissage et de mémorisation. L'ensemble de données toxicologiques ne comprend pas d'évaluation des effets potentiels de l'exposition à l'amitraze sur le développement des facultés d'apprentissage et de mémorisation.

Les effets sur le développement et le comportement liés à une exposition prénatale à l'amitraze ont été examinés dans une étude publiée chez le rat, dans laquelle des rates gravides ont reçu de l'amitraze par gavage tous les trois jours pendant la période de gestation. Chez les petits nés de mères du groupe témoin et ayant reçu par allaitement croisé le lait de mères exposées, un retard dans le développement du pelage a été observé. Les petits nés de mères exposées et ayant reçu par allaitement croisé le lait de mères du groupe témoin ont présenté un retard de l'ouverture du vagin. Les petits nés de mères exposées et ayant reçu par allaitement croisé le lait de mères exposées ont montré un retard de développement du pelage, un retard dans la percée des incisives et un retard de l'ouverture du vagin, une augmentation de la locomotion et du redressement sur les pattes arrière et une diminution du temps d'immobilité. Ces résultats

---

[2] Document d'orientation sur la procédure actuelle de mise en œuvre des déclencheurs internes dans la Ligne directrice pour les essais 443, Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération, aux États-Unis et au Canada.

semblent indiquer que l'exposition prénatale pourrait accélérer certaines étapes du développement et en retarder d'autres.

Dans une étude publiée, des rats nouveau-nés dont les mères ont été exposées à l'amitraze par gavage pendant la période de lactation ont présenté un retard à l'égard de certaines étapes du développement (développement du pelage, ouverture des yeux, descente des testicules, apparition de la réaction de sursaut et comportement moteur comme le soulèvement de la tête, des épaules et du bassin). La modification de certains paramètres neurocomportementaux (augmentation du temps requis pour effectuer le réflexe de redressement sur une surface, augmentation de l'activité motrice) a également été observée chez les petits des mères traitées.

En général, on considère que l'ensemble de données toxicologiques sur l'amitraze comprend les études nécessaires pour établir les critères d'effet aux fins de l'évaluation des risques. En ce qui concerne la neurotoxicité pour le développement, cependant, il subsiste certaines préoccupations. Cette observation s'appuie sur le fait que les effets sur l'activité motrice et la modification des mesures morphométriques du cerveau ont été observés à la dose élevée chez les petits dans l'EOGRTS, ainsi que sur les données probantes dans la littérature publiée selon lesquelles l'amitraze peut altérer les concentrations de neurotransmetteurs dans le cerveau des rats en développement. De plus, les caractères morphométriques du cerveau n'ont pas été évalués chez les petits des groupes de dose intermédiaire et, bien que ce ne soit pas explicitement exigé dans le protocole de l'EOGRTS, il n'y a eu aucune évaluation de l'apprentissage et de la mémoire ou de l'activité motrice (au moment du sevrage). Compte tenu des préoccupations qui subsistent, un facteur d'incertitude de trois lié à la base de données a été appliqué aux points de départ sélectionnés pour l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Des études spéciales ont été réalisées pour examiner les effets d'une exposition à l'amitraze par le régime alimentaire sur le thymus, la glande thyroïde, le cycle œstral et les concentrations d'hormones chez la souris après 28 ou 33 semaines d'exposition. L'étude de 28 semaines comprenait l'examen de la durée du cycle œstral, des hormones thyroïdiennes et des concentrations de déhydroépiandrostérone, ainsi que de plusieurs hormones du système de reproduction féminin (follitropine, lutropine, prolactine, œstradiol, testostérone, progestérone). Dans cette étude, un nombre accru d'animaux traités par l'amitraze étaient en période d'œstrus et un nombre réduit d'animaux, en période de diœstrus. De plus, le traitement par l'amitraze a été associé à une hausse des concentrations de déhydroépiandrostérone et à une baisse des concentrations de prolactine, mais n'a pas eu d'effet sur la durée du cycle œstral. On a également observé dans l'étude de 28 semaines une augmentation du captage thyroïdien, indiquant un nombre plus élevé de sites de liaison non saturée, sur la globuline de liaison de la thyroxine (TBG-T4) dans le sang; cependant, aucun effet sur les concentrations sanguines de thyroxine (T4) ou de triiodothyronine (T3) n'a été associé à l'amitraze. La dose la plus élevée utilisée dans l'étude de 28 semaines était inférieure à celle de l'étude de 33 semaines, dans laquelle on a évalué la durée du cycle œstral, les concentrations de β-estradiol ainsi que le poids et l'histologie du thymus. Dans l'étude de 33 semaines, un allongement du cycle œstral, un nombre accru d'animaux présentant un cycle œstral prolongé et une hypertrophie de la rate et des ganglions ont été observés chez les souris traitées par l'amitraze. L'amitraze n'a pas eu d'effet négatif sur le β-œstradiol sanguin chez les souris femelles ni sur le poids du thymus ou les constatations

histopathologiques concernant le thymus. Chez les rats ayant reçu une alimentation traitée à l'amitraze pendant 18 semaines, un allongement du cycle œstral a aussi été observé.

Dans une étude publiée, la peroxydation lipidique, une hépatotoxicité et des effets nocifs sur la synthèse des lipides dans le foie ont été observés chez le rat à la suite de l'administration d'une dose unique ou de doses répétées (40 jours) d'amitraze par gavage. Une élévation du glucose sérique a également été observée après l'administration d'une dose unique. L'induction des enzymes du cytochrome P450 s'est produite après l'administration de doses répétées seulement. Aucune induction des oxydases à fonction mixte hépatiques n'a été observée dans une étude spéciale au cours de laquelle des souris ont reçu de l'amitraze par gavage pendant quatre jours.

Les effets immunotoxicologiques de l'amitraze chez le rat après 28 jours d'administration par gavage ont été décrits dans la littérature publiée. Une réaction maximale d'hypersensibilité retardée, telle que mesurée par l'épaisseur réduite des coussinets, a été observée 24 heures après l'injection de l'antigène. Le nombre de cellules de la rate et le nombre de cellules formatrices de plaques dans la rate étaient moins élevés chez les rats traités par l'amitraze et immunisés au moyen d'érythrocytes de mouton; cependant, aucun effet sur le nombre de plaques formées n'a été observé lorsque cette valeur était normalisée en fonction du nombre de cellules de la rate.

Peu d'études sur la toxicité étaient disponibles pour trois métabolites formés chez le rat et les végétaux, à savoir les métabolites BTS 27271, BTS 27919 et BTS 28369, ainsi que le produit de dégradation du métabolite BTS 24868, aussi appelé 2,4-diméthylaniline. Les données toxicologiques indiquent que le métabolite BTS 27271, qui a été désigné comme la fraction toxicologiquement active de la molécule d'amitraze, est plus puissant que l'amitraze. Sur le plan moléculaire, le BTS 27271 représente la moitié de la molécule d'amitraze; en conséquence, l'administration par voie orale de l'amitraze équivaudrait à environ la moitié de la quantité du métabolite BTS 27271. Outre l'amitraze, les critères d'effets toxicologiques s'appliquent au métabolite BTS 27271 lorsque celui-ci est exprimé en équivalents de l'amitraze.

En ce qui concerne les produits de dégradation du BTS 24868, des rapports d'évaluation du potentiel cancérogène de ce métabolite chez les rats mâles et les souris mâles et femelles sont disponibles. Quelques-un de ces rapports font état de constatations positives. Cependant, les renseignements disponibles sont limités et contradictoires, en ce sens que différents types de tumeurs sont mis en évidence dans chacun des rapports. Dans l'ensemble, le niveau de préoccupation associé aux produits de dégradation du BTS 24868 est faible, compte tenu du fait qu'il a été détecté à de très faibles niveaux dans les matrices environnementales, qu'il est présent en tant qu'impureté dans le principe actif de qualité technique utilisé dans les essais de toxicité et qu'il est probablement présent sous forme de produit de dégradation dans les rations expérimentales contenant de l'amitraze utilisées dans les essais de toxicité.

L'ARLA a conclu que, même si deux études chez des sujets humains étaient disponibles sur l'amitraze, ces deux études évaluaient clairement la toxicité systémique. En conséquence, conformément à la politique en vigueur (document de principe SPN2016-01), ces études chez l'humain n'ont pas été utilisées par l'ARLA dans l'évaluation de l'amitraze. La qualité scientifique de ces deux études était également jugée faible. En dépit de ce qui précède, les données donnent à penser que les humains pourraient être légèrement plus sensibles à une dose

en bolus unique d'amitraze que les animaux. Afin de tenir compte de cette sensibilité entre les espèces, le facteur d'incertitude habituel de 10 a été appliqué pour l'extrapolation interspécifique.

Les résultats des études toxicologiques sur des animaux de laboratoire effectuées avec le collier antitiques pour chiens Preventic, l'amitraze et les métabolites de l'amitraze sont présentés aux tableaux III, IV et V, respectivement, de l'annexe I. Les valeurs toxicologiques de référence révisées utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé humaine sont présentées au tableau VI de l'annexe I.

Déclarations d'incidents

En date du 3 avril 2017, un incident mineur touchant un humain et 12 incidents touchant des animaux domestiques qui mettaient en cause l'amitraze avaient été signalés à l'ARLA. Tous les incidents s'étaient produits à la suite de l'utilisation de colliers pour animaux de compagnie contenant de l'amitraze. L'incident touchant un humain faisait état d'une réaction cutanée transitoire à la suite de la mise en place d'un collier sur un chien. Dans 7 des 12 incidents touchant les animaux domestiques, il existait un certain lien entre les effets et l'exposition signalée. Trois de ces incidents se sont produits au Canada et étaient de nature mineure à modérée. Dans ces trois incidents, la léthargie et l'anorexie sont apparues lorsque le collier a été mis en place ou qu'il a été mordillé par le chien. L'ingestion d'une partie du collier a provoqué des signes d'ataxie. Les quatre autres incidents se sont produits aux États-Unis. On a signalé la mort d'un chien traité au moyen d'un collier Preventic; ce chien recevait en même temps un traitement antipuces à application localisée. Des mortinaissances et des anomalies congénitales ont été signalées après qu'une chienne gravide a été traitée par Preventic. De graves effets comme la bradycardie, des convulsions, l'hypothermie et une respiration laborieuse ont été signalés chez des chatons qui avaient été en contact avec des chiens traités et chez un chien traité par Preventic qui avait un problème de santé sous-jacent.

Sur une période de neuf ans, l'ARLA a reçu seulement 12 déclarations d'incidents concernant des animaux domestiques et les incidents qui ont été considérés comme étant associés à une exposition à l'amitraze représentent environ un incident par année. Bien que des issues graves et fatales aient été signalées dans quatre incidents survenus aux États-Unis, on n'a relevé aucune tendance liée à ces incidents qui pourrait être utilisée pour définir des mesures possibles d'atténuation. Le faible nombre d'incidents en général et la variabilité des effets ne justifient pas la mise en œuvre de mesures d'atténuation des risques, comme la modification de l'étiquetage, à l'heure actuelle. Dans l'ensemble, les déclarations d'incidents n'ont eu aucune incidence sur la présente évaluation.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Pour l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant être présents dans les aliments ou aux résidus de produits utilisés à l'intérieur ou autour des maisons ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte de la toxicité prénatale et postnatale potentielle et du degré de complétude

des données d'exposition et de toxicité relatives aux nourrissons et aux enfants. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

En ce qui concerne l'exhaustivité de l'ensemble de données toxicologiques sur le plan de la toxicité pour les nourrissons et les enfants, les études de référence sur la toxicité pour le développement chez le rat et le lapin, et une EOGRTS comportant un volet sur la neurotoxicité pour le développement, ont été incluses dans l'ensemble de données concernant l'amitraze. En outre, plusieurs études complémentaires de toxicité de l'amitraze pour le développement et la reproduction étaient disponibles, dont une étude de toxicité pour le développement chez le lapin, une étude de toxicité pour la reproduction sur trois générations chez le rat, une étude de dépistage de la toxicité pour le développement et la reproduction chez le rat, ainsi que des études publiées portant sur les paramètres de développement, neurocomportementaux et neurochimiques chez les jeunes rongeurs.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale potentielle, des effets sur la viabilité des fœtus et des petits ont été constatés dans plusieurs études. Dans l'étude de référence sur la toxicité pour le développement chez le rat et l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin (par gavage), un effet grave (une augmentation des cas de perte du fœtus) a été observé en présence de toxicité maternelle (par exemple, diminution de la prise de poids corporel). Au nombre des constatations sur le plan du développement figurait la dilatation de l'uretère chez les fœtus dans l'étude de référence sur la toxicité pour le développement chez le rat, un effet qui a été observé à des doses provoquant une augmentation des pertes fœtales. Les effets sur la viabilité des fœtus en présence de toxicité maternelle ont aussi été observés dans les études complémentaires de toxicité pour le développement menées chez le rat et le lapin par gavage, ainsi que dans une étude de dépistage de la toxicité pour la reproduction chez le rat au cours de laquelle de l'amitraze a été administré aux parents dans de l'eau potable. Dans l'étude complémentaire de toxicité pour la reproduction sur trois générations par le régime alimentaire chez le rat, un effet grave chez les jeunes (diminution de la survie postnatale) a été observé à des doses non toxiques pour les parents.

Dans l'étude de détermination des doses pour l'EOGRTS, des tremblements ont été observés chez les petits à une dose n'ayant pas entraîné d'effets toxiques chez les parents. Dans l'EOGRTS définitive, les effets chez les petits (perturbations de la glande thyroïde) ont été observés à une dose n'ayant pas entraîné d'effets toxiques chez les parents. À la dose élevée, des effets chez les petits comprenant une baisse de l'activité motrice ainsi que des effets plus graves comme la modification des caractères morphométriques du cerveau et une augmentation de la mortalité des petits ont été observés en présence de toxicité maternelle (convulsions, baisse de l'activité motrice).

Dans les études publiées, il a été conclu qu'une exposition prénatale ou postnatale à l'amitraze pourrait accélérer certaines étapes du développement (par exemple, l'ouverture du vagin) et en retarder d'autres (par exemple, la percée des incisives) chez les jeunes. Dans une autre étude, des modifications du contenu et du métabolisme de la norépinéphrine, de la sérotonine et de la dopamine ont été observées dans différentes régions du cerveau chez les petits des mères exposées à l'amitraze pendant la gestation et le début de la lactation. Bon nombre des régions du

cerveau touchées interviennent dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. Aucun effet chez les mères n'a été signalé dans ces études publiées.

À la lumière des constatations ci-dessus, une incertitude persiste quant au potentiel de neurotoxicité pour le développement à la suite de l'exposition à l'amitraze. Cela s'explique par le fait que les mesures morphométriques du cerveau n'ont pas été obtenues chez les petits du groupe de dose intermédiaire de l'EOGRTS, et par l'absence d'évaluation de l'activité motrice au moment du sevrage ou des effets nocifs sur l'apprentissage et la mémoire. Compte tenu de l'incertitude qui subsiste, un facteur d'incertitude de trois lié à l'ensemble de données a été appliqué pendant l'évaluation des risques. Comme les critères d'effet toxicologique sélectionnés pour l'évaluation des risques offrent des marges adéquates pour les critères préoccupants, le facteur de la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 1.

3.2 Dose aiguë de référence

Il n'a pas été nécessaire d'établir une dose aiguë de référence.

3.3 Dose journalière admissible

Il n'a pas été nécessaire d'établir une dose journalière admissible.

Évaluation du risque de cancer

Dans lensemble, les données tirées des études de génotoxicité disponibles laissent croire que l'amitraze ne présente pas de risque génotoxique. L'administration répétée de l'amitraze a provoqué l'apparition de tumeurs du poumon chez les souris mâles et de tumeurs du foie chez les souris femelles à des doses excessives qui n'étaient pas jugées pertinentes à l'évaluation des risques pour la santé humaine. En conséquence, le poids de la preuve appuie la conclusion selon laquelle la cancérogénicité n'est pas un critère d'effet toxicologique préoccupant pour l'évaluation des risques.

3.4 Évaluation des risques en milieu résidentiel

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence

Bien que l'ensemble de données ne contenait pas une étude acceptable de toxicité cutanée avec administration répétée de doses, aux fins de l'évaluation des risques d'exposition cutanée (toutes les durées), la dose sans effet nocif observé (DSENO) de 0,25 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude de toxicité par voie orale (capsule) de deux ans chez le chien a été jugée acceptable pour évaluer les risques. Dans l'étude de deux ans chez le chien, les effets de la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 1,0 mg/kg p.c./jour comprenaient une dépression du système nerveux central, ainsi qu'une diminution de la température corporelle et un ralentissement de la fréquence cardiaque. Ces effets ont été observés après une dose unique, les signes de toxicité apparaissant quelques heures après l'administration de la dose et se résorbant généralement rapidement, pour ensuite réapparaître après chaque dose quotidienne. Ils ont donc été jugés pertinents pour toutes les durées d'exposition.

Pour l'évaluation des risques d'ingestion non alimentaire (accidentelle) par voie orale pour les enfants, la DMENO de 0,25 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude de toxicité par voie orale (capsule) de deux ans chez le chien a été choisie. Les effets de la DMENO de 1,0 mg/kg p.c./jour comprenaient une dépression du système nerveux central, ainsi qu'une diminution de la température corporelle et un ralentissement de la fréquence cardiaque. Les effets liés à la DMENO ont été observés après une dose unique, les signes cliniques de toxicité apparaissant quelques heures après l'administration de la dose et se résorbant généralement rapidement, pour ensuite réapparaître après chaque dose quotidienne.

La marge d'exposition cible pour les scénarios d'exposition par voie cutanée et d'exposition accidentelle par voie orale est de 300, ce qui comprend les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour tenir compte de l'extrapolation interspécifique et de la variabilité intraspécifique, ainsi qu'un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 lié à l'ensemble de données pour tenir compte de l'incertitude qui subsiste quant à la neurotoxicité sur le plan du développement.

L'utilisation de ce critère d'effet toxicologique et de la marge d'exposition cible se traduit par des marges supérieures à 3 000 aux points de départ pour les pertes fœtales dans les études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin, supérieures à 1 800 à la dose entraînant une diminution de la survie postnatale dans l'étude complémentaire de toxicité pour la reproduction sur trois générations chez le rat, supérieures à 600 au point de départ pour les perturbations de la glande thyroïde chez les petits dans l'EOGRTS, et supérieures à 1 800 au point de départ pour la diminution de la viabilité des petits et la modification des caractères morphométriques du cerveau dans l'EOGRTS.

Les valeurs de référence toxicologiques ne sont pas requises pour évaluer le risque lié à l'exposition à l'amitraze par inhalation dans le cas de l'utilisation du collier pour chiens, car l'exposition par inhalation devrait être négligeable.

3.5 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel

3.5.1 Critères d'effet toxicologique

L'exposition subie par les particuliers manipulant le collier antitiques pour chiens Preventic en milieu résidentiel est caractérisée comme étant une exposition à court terme, et l'exposition après traitement est caractérisée comme étant une exposition de durée courte à intermédiaire, principalement par voie cutanée, et également par voie orale accidentelle chez les enfants (1 < 2 ans).

3.5.1.1 Absorption cutanée

La valeur d'absorption cutanée a été dérivée d'une étude in vivo sur l'absorption cutanée chez le rat au moyen d'une préparation sous forme de poudre mouillable en suspension dans l'eau. La dose d'application de 0,1 mg/rat (9,8 µg/cm^2) et l'intervalle de surveillance (120 heures) ont été utilisés pour déterminer la valeur d'absorption cutanée. Compte tenu des données disponibles et de l'absence de renseignements sur l'absorption cutanée des préparations individuelles (poudre mouillable en suspension comparée à du plastique imprégné), une valeur d'absorption cutanée de 18 % est jugée appropriée pour l'évaluation du risque cutané.

3.5.2 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes

3.5.2.1 Exposition pendant la manipulation et risques connexes

Chez les adultes, il existe un risque d'exposition à l'amitraze contenu dans le collier antitiques pour chiens Preventic pendant la manipulation.

L'exposition subie par les particuliers en milieu résidentiel survient chez les adultes (16 < 80 ans), principalement par voie cutanée, pendant la manipulation et l'installation du collier pour chiens. L'exposition subie par les particuliers mettant en place le collier antitiques pour chiens Preventic est considérée comme étant de courte durée. On suppose qu'un propriétaire de chien ne devrait pas installer plus de deux colliers par jour. L'exposition par inhalation a été jugée négligeable.

L'exposition cutanée à l'amitraze pendant la manipulation d'un collier est estimée au moyen des Residential Standard Operating Procedures de l'Environment Protection Agency des États-Unis, *Treated Pets* (octobre 2012), en combinant l'exposition unitaire et la quantité maximale d'amitraze dans un collier (tableau 3.5.2.1-1)

Tableau 3.5.2.1 1 Exposition des particuliers en milieu résidentiel pendant la manipulation et l'installation du collier antitiques pour chiens Preventic contenant de l'amitraze

Quantité totale d'amitraze dans le collier[a] (kg p.a./animal)	Nombre de colliers mis en place	Exposition unitaire par voie cutanée (mg/kg p.a.)	Exposition cutanée (mg/jour)	Dose absorbée par voie cutanée[b] (mg/kg/jour)	Marge d'exposition[c] par voie cutanée (cible = 300)
0,002475	2	264,55	1,309	0,0029	85

a. Quantité totale de principe actif dans un collier (d'après l'étiquette) = poids du collier (27,5 g) × garantie de (9 %) de principe actif

b Dose absorbée par voie cutanée = Exposition unitaire par voie cutanée (µg p.a./paire de gants) ou (quantité totale de principe actif dans le collier × exposition unitaire par voie cutanée (mg/kg p.a.)) × 2 colliers par jour × absorption par voie cutanée / poids corporel d'un adulte
Par défaut, le nombre d'animaux de compagnie traité par jour est fixé à deux (Residential Standard Operating Procedures de l'Environment Protection Agency des États-Unis, 2012, *Treated Pets*); un collier par animal de compagnie
Adulte pesant 80 kg; valeur d'absorption cutanée : 18 %

c. Marge d'exposition = DSENO / Dose absorbée par voie cutanée; $DSENO_{orale}$ = 0,25 mg/kg p.c./jour

Même si la marge d'exposition cible (300) n'a pas été atteinte, l'évaluation des risques est jugée très prudente. Bien que l'évaluation des risques ait été réalisée au moyen d'un produit de substitution liquide en application localisée, l'amitraze est imprégné dans un collier solide. Les données présentées indiquent également que le principe actif présent dans le collier est libéré lentement. En conséquence, seule une fraction de la quantité d'amitraze présente dans le collier devrait être disponible pour le transfert par voie cutanée au particulier manipulant le collier. Compte tenu de la nature prudente de l'estimation de l'exposition pour le particulier, le risque pour le particulier qui manipule le collier n'est pas préoccupant.

3.5.2.2 Évaluation de l'exposition après traitement et des risques connexes

Il existe un risque d'exposition pour les adultes, les adolescents et les enfants qui interagissent (caresses, jeux et toilettage) avec les animaux portant le collier antitiques pour chiens Preventic. Chez les personnes qui entrent en contact avec un animal de compagnie traité, la voie cutanée représente la principale voie d'exposition après l'application. Un risque d'exposition est également présent chez les enfants (1 < 2 ans) par ingestion accidentelle résultant d'un transfert mains-bouche. L'exposition est considérée comme étant de durée courte à intermédiaire.

3.5.2.2.1 Estimation de l'exposition cutanée et des risques connexes en milieu résidentiel

L'exposition cutanée après l'application est fondée sur une étude sur les contacts (sous forme de caresses) avec les chiens. La charge en résidus d'une main a été ajustée en fonction du groupe d'âge. Elle est combinée à la durée de l'exposition tirée du guide Exposure Factors Handbook (2011) et au poids corporel normalisé selon l'âge.

Les estimations de l'exposition ont été comparées aux critères d'effet toxicologique afin d'obtenir la marge d'exposition; la marge d'exposition cible est égale à 300.

Étude sur le contact (sous forme de caresses) après l'application du produit

L'étude a été conçue pour recueillir des données sur les résidus transférés à une main gantée lorsqu'une personne caresse un chien portant un collier qui renferme de l'amitraze. Les colliers utilisés dans le cadre de l'étude renfermaient la même concentration (ug/g) d'amitraze que les colliers pour chiens homologués.

On a mis en place un collier à taille unique ajustable pour chiens (62 cm de longueur; 27,5 g; concentration minimale garantie d'amitraze de 9 %) sur deux chiens beagle adultes au jour 0 de l'étude. Les chiens ont été caressés le jour 15 ou 16. Les caresses consistaient à passer la main sur le poil du chien à 10 reprises (de la tête jusqu'à la base de la queue) avec une main recouverte d'un gant de coton. Il était supposé que les caresses comprenaient un contact avec le collier imprégné. L'amitraze a été extrait des gants à l'aide d'acétronitrile avant l'analyse par chromatographie liquide à haute performance.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude de référence, la taille de l'échantillon (n = 2) n'est pas conforme aux Occupational and Residential Exposure Test Guidelines de l'Environmental Protection Agency des États-Unis : OPPTS 875.2000 Group B – Postapplication Exposure

Monitoring Guidelines : Study Design, qui exige 5 répétitions par jour après l'application (jusqu'à 3 jours après l'application). Cependant, la dose d'application est pertinente pour le profil d'emploi homologué, et les caresses ont été effectuées pendant la période où le chien portait le collier.

Les principales limites de cette étude sont les suivantes : a) nombre trop restreint de répétitions; b) intervalles de surveillance insuffisants pour déterminer à quel moment les résidus atteignent un sommet. Les limitations mineures sont les suivantes : a) les caresses effectuées dans une seule direction peuvent entraîner une sous-estimation de l'exposition cutanée et, par conséquent, ne sont pas représentatives des interactions habituelles entre les humains et les animaux de compagnie; b) absence d'un intervalle de tailles de chiens et de tailles de cou pour déterminer les variations en matière d'exposition; c) absence de données brutes, afin de confirmer les résultats. La valeur moyenne des résidus transférés aux gants le jour de l'administration des caresses était de 0,150 mg d'amitraze (écart-type ± 0,004).

Cependant, il est probable que la présence de résidus sur les poils augmentera après le jour 16, et que, par conséquent, le niveau d'exposition des personnes qui sont en contact avec un chien portant le collier soit sous-estimé au cours de la période de 90 jours où un animal de compagnie devrait normalement porter un collier antitiques pour chiens Preventic. Malgré ces limites, cette étude a été jugée comme la meilleure étude pouvant servir à évaluer les risques après l'application (tableau 3.5.2.2.1-1).

Tableau 3.5.2.2.1-1 Estimation de l'exposition cutanée après l'application et des risques connexes lors du contact avec un chien portant un collier imprégné d'amitraze

Taille de l'animal	Stade de vie (âge en années)	Résidus (mg p.a./ gant/ « événement » de type caresses)[b]	Résidus après ajustement (équivalence – 60 caresses) (mg/h)[c]	Rapport relatif de la surface couverte par une main humaine[d]	Durée d'exposition[e] (h/jour)	Exposition (mg/jour)	Dose absorbée par voie cutanée[f] (mg/kg/jour)	ME cutanée[g] (cible = 300)
Étude (~12,5 kg)[a]	Adulte	0,150	0,900	1	0,77	0,693	0,0016	160
	Adolescent (11 < 16)	0,150	0,900	0,81	0,92	0,670	0,0021	120
	Enfant (1 < 2)	0,150	0,900	0,34	1	0,303	0,0050	50

a. Une seule longueur de produit pour des chiens de diverses tailles : Il est supposé que la longueur du collier porté est proportionnelle à la taille du chien et que le schéma des caresses est le même (c'est-à-dire une surface équivalente est caressée sur tous les chiens); par conséquent, l'exposition après l'application chez les sous-populations sera probablement la même pour tous les chiens.

b. Il est supposé que la longueur du collier porté est proportionnelle à la taille du chien (c'est-à-dire l'unité de surface correspondant au chien) et que la surface caressée est également proportionnelle à la quantité de résidus recueillie par frottement; par conséquent, l'évaluation des risques est représentative des chiens de toutes tailles.

c. Résidus × 6 pour ajuster la valeur des résidus obtenue lors de l'administration de 10 caresses afin d'obtenir l'équivalent de 60 caresses pendant une heure.

d. Valeur ajustée (sans unité) à partir d'une main d'adulte type (0,089 m^2) administrant des caresses pour obtenir la surface correspondante chez un adolescent (0,072 m^2) et chez un enfant (0,03 m^2).

e. Durée d'exposition tirée du guide Exposure Factors Handbook (2011).

f. Dose aborbée par voie cutanée (mg/kg p.c./jour) = valeur ajustée des résidus * rapport de la surface couverte par une main * durée d'exposition * absorption par voie cutanée / poids corporel,
où
l'absorption cutanée = 18 %
le poids corporel = adulte, 80 kg; adolescent, 57 kg; enfant, 11 kg
g. Marge d'exposition (ME) = DSENO / dose absorbée par voie cutanée; $DSENO_{orale}$ = 0,25 mg/kg p.c./jour.

Les risques sont préoccupants pour les adultes, les adolescents et les enfants qui sont appelés à interagir avec un chien (caresses, toilettage et jeux) portant un collier antitiques pour chiens Préventic.

3.5.2.2.2 Estimation de l'exposition par transfert mains-bouche chez les tout-petits

L'exposition par transfert mains-bouche chez les tout-petits est estimée au moyen de données sur l'ingestion résultant du contact des mains avec la bouche après avoir touché à un chien traité. Les estimations de l'exposition s'appuient sur les équations concernant l'exposition par contact mains-bouche tirées du Residential Standard Operating Procedures de l'Environmental Protection Agency des États-Unis (tableau 3.5.2.2.2-1).

Tableau 3.5.2.2.2-1 Estimation des risques associés à une exposition par contact mains-bouche chez les enfants (1 < 2 ans) à la suite d'un contact avec un chien portant un collier imprégné d'amitraze

Taille du chien	Exposition par voie cutanée[b] (mg/heure)	Charge en résidus d'une main[c] (mg/cm^2)	Dose par voie orale[d] (mg/kg/jour)	Risque d'exposition par contact mains-bouche[e] (marge d'exposition cible = 300)
Étude (~12,5 kg)[a]	0,303	0,303	0,00345	72

a. Une seule longueur de produit pour des chiens de diverses tailles : il est supposé que la longueur du collier porté est proportionnelle à la taille du chien et que le schéma des caresses est le même (c'est-à-dire qu'une surface équivalente est caressée sur tous les chiens); par conséquent, l'exposition après l'application sera la même, pour tous les chiens.
b. Exposition par voie cutanée (mg/heure) = exposition (mg/jour) / durée d'exposition (1 heure/jour) par voie cutanée après l'application.
c. Charge en résidus d'une main (mg/heure) = exposition par voie cutanée (mg/heure); il est supposé que tous les résidus résultant du contact avec le chien traité se trouvent sur la main qui est entrée en contact avec l'animal.
d. Algorithmes des Residential Standard Operating Procedures de l'Environmental Protection Agency des États-Unis, section « Treated Pets », sous-section « Post-application Non-Dietary Ingestion Exposure Assessment: Hand-to-Mouth ».
e. Marge d'exposition (ME); la $DSENO_{orale}$ accidentelle (toutes les durées) est de 0,25 mg/kg p.c./jour.

Il existe un risque préoccupant d'exposition par transfert mains-bouche chez les tout-petits à la suite d'un contact avec un chien portant un collier antitiques pour chiens Preventic.

3.5.2.3 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes

Comme il existe un risque préoccupant d'exposition par voie cutanée chez les adultes, les adolescents et les enfants à la suite d'un contact avec un chien portant un collier antitiques pour

chiens Preventic, l'ARLA n'a pas réalisé d'évaluation des risques liés à l'exposition globale en milieu résidentiel.

3.6 Résumé concernant la santé et la sécurité humaines

L'ensemble de données toxicologiques soumis aux fins de l'évaluation de l'amitraze est adéquat pour définir la majorité des effets toxiques qui pourraient découler de l'exposition à ce produit. Dans des études à court et à long terme réalisées sur des animaux adultes, les cibles toxicologiques étaient le foie et le système nerveux central. Le chien a semblé être l'espèce de laboratoire la plus sensible examinée. L'administration répétée d'amitraze a provoqué l'apparition de tumeurs du poumon chez les souris mâles et de tumeurs du foie chez les souris femelles à des doses excessives qui n'étaient pas jugées pertinentes pour l'évaluation des risques pour la santé humaine. Une diminution de la viabilité des fœtus et des petits a été observée dans plusieurs études; elle s'accompagnait de toxicité maternelle dans tous les cas sauf un. De légères perturbations de la glande thyroïde ont été observées chez les jeunes animaux. Les effets potentiels de l'amitraze sur le système nerveux en développement sont préoccupants en raison de la modification des caractères morphométriques du cerveau, des effets sur l'activité motrice et de la modification des concentrations de neurotransmetteurs du cerveau observés chez les jeunes. Dans l'évaluation des risques, on prend ces effets en compte en déterminant le degré d'exposition à l'amitraze qui est acceptable pour les humains.

Les expositions en milieu résidentiel résultant de la manipulation de colliers pour animaux de compagnie, et de l'interaction des résidents, y compris des enfants, avec un chien traité, devraient causer des risques préoccupants lorsque le collier antitiques pour chiens Preventic est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette.

4.0 Effets sur l'environnement

L'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour chiens ne pose pas de risque pour l'environnement, car l'exposition de l'environnement est jugée négligeable.

5.0 Valeur

5.1 Valeur de l'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie

L'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie est homologuée pour la suppression de la tique américaine du chien et de la tique sanguine chez les chiens. De nombreuses espèces de tiques sont des vecteurs de maladies, et les produits comme les colliers pour animaux de compagnie figurent au nombre des moyens utilisés pour aider à protéger les chiens des tiques.

5.2 Produits à usage domestique

Un seul produit commercial contenant de l'amitraze aux fins d'utilisation dans les colliers pour animaux de compagnie (collier antitiques pour chiens Preventic, numéro d'homologation 24496) est homologué en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (tableau I de l'annexe I).

5.2.1 Produits de remplacement à usage domestique

L'amitraze est homologué au Canada pour la suppression de la tique américaine du chien et de la tique sanguine chez les chiens. Les principes actifs de remplacement, qui comprennent les principes actifs contenus dans les colliers, les shampooings et les vaporisateurs pour animaux de compagnie, sont offerts au Canada pour la suppression des tiques chez les chiens. De plus, des médicaments à usage vétérinaire destinés aux chiens sont également offerts pour lutter contre les tiques.

6.0 État de l'amitraze selon l'Organisation de coopération et de développement économiques

Le Canada fait partie de l'Organisation de coopération et de développement économiques, qui offre aux gouvernements une tribune où ils peuvent travailler de concert afin de partager leurs expériences et trouver des solutions à des problèmes communs.

Dans le cadre de la réévaluation d'un principe actif, l'ARLA prend en compte les récentes évolutions et les nouveaux renseignements ayant trait à la classification du principe actif par d'autres autorités, y compris les pays membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques. En particulier, lorsqu'un pays membre de l'Organisation de coopération et de développement économiques décide d'interdire toute utilisation d'un principe actif donné pour des raisons liées à la santé ou à l'environnement, l'ARLA cherche à déterminer dans quelle mesure une telle décision serait pertinente au Canada.

L'utilisation de l'amitraze est actuellement acceptable dans plusieurs pays membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques, notamment en Australie, aux États-Unis, au Japon et en Nouvelle-Zélande. La Commission européenne a interdit l'utilisation de l'amitraze comme produit phytopharmaceutique en 2004. Cependant, l'Agence européenne des médicaments a approuvé l'utilisation de l'amitraze comme médicament à usage vétérinaire chez le chien.

7.0 Projet de décision de réévaluation

À la suite de la réévaluation de l'utilisation de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie, l'ARLA de Santé Canada propose, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'annulation de l'homologation de toutes les utilisations de l'amitraze dans les colliers pour animaux de compagnie compte tenu des risques pour la santé humaine associés à cette substance.

8.0 Documents justificatifs

Des documents publiés par l'ARLA, tels que la Directive d'homologation DIR2012-02, *Programme de réévaluation cyclique*, et les tableaux de codes de données (CODO) peuvent être consultés dans la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla. On peut également se les procurer auprès du Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire par téléphone au 1-800-267-6315 au Canada, ou au 613-736-3799 de l'extérieur du Canada (des frais d'appels interurbains s'appliquent), par télécopieur au 613-736-3798 ou par courriel à pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca.

Liste des abréviations

↑	augmentation
↓	diminution
°C	degré Celsius
µg	microgramme
5-HIAA	acide 5-hydroxy-3-indolacétique (métabolite de la 5-HT)
5-HT	sérotonine
ADN	acide désoxyribonucléique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AST	aspartate aminotransférase
CAS	Chemical Abstracts Service
CFLP	polymorphisme de longueur des fragments par rupture
CL_{50}	concentration létale à 50 %
cm	centimètre
cm^2	centimètre carré
CODO	code de données
CYPB5	cytochrome b5 réductase
CYTC	NADPH-cytochrome c réductase/NADPH-cytochrome P450 réductase
DA	dopamine
DL_{50}	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DOPAC	acide 3,4-hydroxyphénylacétique (métabolite de la DA)
DSENO	dose sans effet nocif observé
EOGRTS	étude prolongée de toxicité pour la reproduction sur une génération
EPA	Environmental Protection Agency des États-Unis
F_1	première génération de descendants
F_2	deuxième génération de descendants
F_3	troisième génération de descendants
g	gramme
G6PD	glucose-6-phosphate déshydrogénase
HDL	lipoprotéine de haute densité
HVA	acide homovanillique (métabolite de la dopamine)
JG	jour de gestation
JL	jour de lactation
JPN	jour postnatal
K	potassium
kg	kilogramme
K_{oc}	coefficient de partage *n*-octanol–eau
L	litre
LDL	lipoprotéine de faible densité
m^2	mètre carré
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
MHPG	3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (métabolite de la NE)
NE	norépinéphrine
nm	nanomètre

NZB	néo-zélandais blanc
P	génération parentale
p.a.	principe actif
p.c.	poids corporel
pKa	constante de dissociation
SD	Sprague-Dawley

Annexe I

Tableau I Produits à base d'amitraze homologués au Canada en date du 3 mai 2017 pour utilisation dans les colliers pour animaux

N° d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Formulation	Teneur garantie (amitraze)
23485	Technique	Arysta Lifescience America Inc.	Produit technique amitraze	Poudre	97 %
24496	Domestique	Virbac AH Inc.	Colliers antitiques pour chiens Preventic	Générateur à décharge lente	9 %

Tableau II Identification des métabolites

Identificateur du métabolite	Nom chimique
BTS 24868	2,4-diméthylaniline
BTS 27271	*N*-(2,4-diméthylphényl)-*N'*-méthylformamidine
BTS 27919	2,4-diméthylformanilide
BTS 28369	acide 4-amino-3-méthylbenzoïque
BTS 39098	acide 4-formamido-3-méthylbenzoïque
BTS 31158	acide 4-acétamido-3-méthylbenzoïque

Tableau III Profil de toxicité des colliers antitiques pour chiens Preventic contenant de l'amitraze

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale Rat (SD) ARLA 1858755	Faible toxicité DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c.
Toxicité aiguë par voie cutanée Lapin (NZB) ARLA 1858754	Faible toxicité DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c.
Toxicité aiguë par inhalation	Ne devrait pas présenter de danger aigu par inhalation compte tenu de la présentation physique du produit (collier en plastique imprégné d'amitraze).
Irritation oculaire	Ne devrait pas présenter de danger d'irritation oculaire compte tenu de la présentation physique du produit (collier en plastique imprégné d'amitraze).

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Irritation cutanée Lapin (NZB) ARLA 1858753	Non irritant
Sensibilisation cutanée Cobaye (Hartley) ARLA 1858751	Négatif
Sécurité des animaux traités Chien (beagle) ARLA 1858748	Des groupes de chiots âgés de 11 à 12 semaines (6/sexe/groupe) ont porté un (groupe 1X), trois (groupe 3X) ou cinq (groupe 5X) colliers contenant 9 % d'amitraze et 0,5 % de pyriproxyfène pendant 30 jours. Un groupe témoin placebo (6/sexe) a porté cinq colliers placebo (produits de formulation seulement, principes actifs omis) pendant 30 jours. <u>3X</u> Une hausse de la glycémie a été observée chez les chiots mâles à quelques reprises. Les concentrations d'azote uréique dans le sang ont augmenté à la fin de la période d'étude lorsque les valeurs pour les deux sexes ont été combinées. <u>5X</u> Une diminution de la consommation alimentaire a été observée chez les chiots mâles au cours des semaines 3 à 5 de l'étude. La glycémie était élevée chez les chiots mâles et femelles pendant la majeure partie de l'étude. Les concentrations d'azote uréique dans le sang étaient également élevées chez les mâles tout au long de l'étude et chez les femelles à quelques occasions.

Tableau IV Profil de toxicité du produit technique amitraze

[Sauf indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes; si les effets ne sont pas les mêmes chez les deux sexes, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virgules. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes correspondent aux effets sur le poids absolu des organes et sur le poids relatif des organes par rapport au poids corporel.]

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë Diverses espèces ARLA 2720107, 1936905, 1231956, 1936911	La toxicité aiguë par voie orale d'amitraze varie grandement entre les espèces. Les valeurs de DL_{50} orale sont de 400 à 938 mg/kg p.c. chez le rat, de > 1 600 mg/kg p.c. chez la souris, de 400 à 800 mg/kg p.c. chez le cobaye, de > 100 mg/kg p.c. chez le lapin, de 100 mg/kg p.c. chez le chien, de 100 à 250 mg/kg p.c. chez le babouin et de 100 mg/kg p.c. chez le porc. L'amitraze est légèrement toxique par voie cutanée (DL_{50} > 1 600 mg/kg p.c. chez le rat), faiblement toxique par inhalation (CL_{50} = 2,4 mg/L chez le rat), très peu irritant pour les yeux et la peau du lapin, et l'essai de maximisation a permis de déterminer qu'il s'agit d'un sensibilisant cutané potentiel chez le cobaye.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité par voie orale, 90 jours (régime alimentaire) Souris (ICR-SLC) ARLA 1244634	Étude complémentaire. 3 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c. après la semaine 1 (femelles). ≥ 12 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., ↓ consommation alimentaire, ↑ incidence de la présence d'urobilinogène; ↓ consommation d'eau, ↑ poids relatif du cœur (mâles); ↑ ratio albumine/globuline, ↓ ALT, ↓ phosphatase alcaline, légère coloration noire du foie (femelles). 50 mg/kg p.c./jour : ↑ ratio albumine/globuline; ↑ poids relatif du cerveau, légère coloration noire du foie (mâles); ↓ consommation d'eau, ↓ poids relatif des reins (femelles).
Toxicité par voie orale, 90 jours (gavage) Souris (CFLP) ARLA 1244635	La DSENO n'a pas été établie, car des effets ont été constatés à la dose la plus faible. ≥ 3 mg/kg p.c./jour : ↓ prise de p.c. durant la première et la troisième semaine (mâles); perte de p.c. durant la première et/ou la troisième semaine (femelles). ≥ 12 mg/kg p.c./jour : ↓ substances réductrices dans le sang, hypertrophie légère à modérée des hépatocytes et/ou des noyaux; ↑ poids relatif des reins (mâles). ≥ 50 mg/kg p.c./jour : perte de p.c. durant les deux premières semaines, ↑ ALT, ↑ poids relatif du foie; ↑ poids relatif de la rate (mâles); ↑ poids relatif des reins (femelles). 200 mg/kg p.c./jour : ↑ mortalité après les trois dernières semaines d'exposition, émaciation et inactivité progressives chez les animaux mourants, survivants en mauvais état, ↓ hématocrite, ↓ hémoglobine, prolifération des conduits biliaires, infiltration inflammatoire dans les branches portales du foie, présence d'une inclusion intranucléaire; ↑ poids relatif de la rate, apparence granuleuse à la surface du foie (femelles).
Toxicité par voie orale, 90 jours (gavage) Rat (Ash-Wistar) ARLA 1244615	DSENO = 3 mg/kg p.c./jour 12 mg/kg p.c./jour : irritabilité et excitabilité occasionnelles; légère ↓ p.c. (mâles). 50 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., excitabilité, agression, cris aigus. <u>Rétablissement de 21 jours</u> 50 mg/kg p.c./jour : perte de p.c., ↓ p.c. (mâles); ↑ prise de p.c. (femelles).
Toxicité par voie orale, 90 jours (régime alimentaire) Rat (Wistar) ARLA 1244626	Étude complémentaire. ≥ 12 mg/kg p.c./jour : ↓ consommation alimentaire, ↑ incidence de la protéinurie; ↓ plaquettes, ↓ potassium urinaire (mâles); ↓ p.c., ↓ consommation d'eau (femelles). 50 mg/kg p.c./jour : ↑ poids absolu de plusieurs organes; ↓ p.c., ↓ consommation d'eau, ↓ phosphatase alcaline, ↑ potassium sérique (mâles); ↓ éosinophiles, ↓ AST, ↓ potassium urinaire (femelles).

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité par voie orale, 90 jours (capsule) Chien (beagle) ARLA 1936920	Étude complémentaire. ≥ 1 mg/kg p.c./jour : signes de dépression du système nerveux central, ataxie, ↓ température corporelle, ↓ fréquence cardiaque, ↑ glycémie. 4 mg/kg p.c./jour : vomissements épisodiques durant les deux derniers jours d'exposition, ↑ glycosurie, ↑ poids relatif du foie, hyperplasie des petits hépatocytes périportaux, ↑ cellules binucléées.
Toxicité par voie orale, deux ans (capsule) Chien (beagle) ARLA 1244611, 1244612, 1244613, 1244631	DSENO = 0,25 mg/kg p.c./jour 1 mg/kg p.c./jour : signes d'une légère dépression du système nerveux central chez tous les chiens trois heures après l'administration de la dose aux jours 1 et 2, ↓ fréquence cardiaque, ↓ température corporelle, ↓ monocytes, ↑ glycémie, zone de fibrose autour du grand conduit hépatique chez un chien, très légère fibrose sous-scapulaire hépatique chez un chien.
Étude d'oncogénicité/de toxicité chronique, deux ans (régime alimentaire) Rat (Ash-Wistar) ARLA 1244605, 1244606	DSENO = 2,5 mg/kg p.c./jour 10 mg/kg p.c./jour : comportement anormal (nervosité, excitabilité, agressivité), ↓ p.c.; convulsions chez trois animaux (mâles). Aucun signe d'oncogénicité.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Oncogénicité, deux ans (régime alimentaire) Souris (B6C3F1) ARLA 1166816, 1166817	La DSENO n'a pas établie chez les mâles, car des effets ont été constatés à la dose la plus faible. DSENO chez les femelles = 2,6 mg/kg p.c./jour ≥ 2,3/2,6 mg/kg p.c./jour : hyperkératose du préestomac (mâles). ≥ 9,6/11 mg/kg p.c./jour : ↓ prise de p.c., ↓ consommation alimentaire; comportement agressif (combat; surtout durant les trois premiers mois, ce qui a entraîné des lésions cutanées) (mâles); ↓ ratios myéloïdes/érythrocytes dans les frottis de moelle osseuse, proéminence du repli gastrique (femelles). 45/50 mg/kg p.c./jour : ↑ mortalité, ↑ consommation alimentaire (semaines 12 ou 19 à 26); hyperactivité chez huit mâles durant les deux premières semaines, masses et œdèmes urogénitaux découlant d'une hypertrophie des glandes préputiales (résultat d'un combat), posture voûtée, horripilation, ↓ ratios myéloïdes/érythrocytes dans les frottis de moelle osseuse, ↑ tumeurs pulmonaires (mâles); masses hépatiques, ↓ incidence de changements macroscopiques utérins, nodules hyperplasiques du foie, ↑ tumeurs hépatiques (femelles). <u>Adénome hépatocellulaire</u> Mâles : 6/100, 3/73, 2/75, 6/75 (6 %, 4 %, 3 %, 8 %) Femelles : 4/100[++], 1/75, 2/75, 5/75** (4 %, 1 %, 3 %, 7 %**) [TH 4-14 %] <u>Carcinome hépatocellulaire</u> Mâles : 14/100, 8/73, 6/75, 8/75 (14 %, 11 %, 8 %, 11 %) Femelles : 2/100, 0/75[++], 1/75, 15/75** (2 %, 0 %, 1 %, 20 %**) [TH 4-6 %] <u>Adénome/carcinome hépatocellulaire</u> Femelles : 6/100[++], 1/75, 4/75, 26/75** (6 %, 1 %, 5 %, 35 %) [TH 8-20 %] <u>Adénome pulmonaire</u> Mâles : 7/100[++], 12/73, 8/75, 16/75** (7 %, 16 %, 11 %, 21 %**) [TH 5-18 %] Femelles : 7/100, 8/75, 4/75, 10/75 (7 %, 11 %, 5 %, 13 %) [++] tendance statistiquement significative ($p < 0,01$) ** statistiquement très différent du groupe témoin ($p < 0,01$) Signes d'oncogénicité (adénomes pulmonaires chez les mâles; adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les femelles) à la dose excédant la dose maximale tolérée (en fonction d'une ↓ prise de p.c. > 10 % à la semaine 78).
Toxicité pour le développement (gavage) avec évaluation postnatale Rat (Boots-Wistar) ARLA 1244617	Étude complémentaire. Les mères ont été exposées à partir du JG 0 jusqu'au JL 20. <u>Toxicité maternelle</u> 12 mg/kg p.c./jour : ↓ prise de p.c. aux JG 0 à 20. <u>Toxicité pour la reproduction</u> 12 mg/kg p.c./jour : ↓ taille moyenne des portées au JPN 0. <u>Toxicité pour les petits</u> 12 mg/kg p.c./jour : ↓ taille moyenne des portées au JPN 4 à cause de la taille réduite des portées au JPN 0 en l'absence d'effets sur l'indice de viabilité.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité pour le développement (gavage) – étude de détermination des doses Rat (SD) ARLA 1190339	Les DSENO n'ont pas été établies, parce qu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses. Les mères ont été exposées du JG 6 au JG 15. <u>Toxicité maternelle</u> ≥ 15 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c. du JG 6 au JG 15. 30 mg/kg p.c./jour : ↓ consommation alimentaire, légère hydronéphrose unilatérale chez une femelle. <u>Toxicité pour le développement</u> ≥ 15 mg/kg p.c./jour : ↓ poids des fœtus. 30 mg/kg p.c./jour : un fœtus présentait des foyers d'hémorragie sur la tête.
Toxicité pour le développement (gavage) Rat (SD) ARLA 1190341, 1228857	Les mères ont été exposées du JG 6 au JG 15. <u>Toxicité maternelle</u> DSENO = 7,5 mg/kg p.c./jour ≥ 15 mg/kg p.c./jour : ↓ prise de p.c., ↓ consommation alimentaire, opacité oculaire unilatérale. 30 mg/kg p.c./jour : pelage taché. <u>Toxicité pour le développement</u> DSENO = 15 mg/kg p.c./jour 30 mg/kg p.c./jour : ↑ décès d'embryons, ↓ fœtus vivants/portée, ↓ poids des portées, uretères dilatés. Effet grave sur le développement (perte d'embryons et de fœtus) en présence de toxicité maternelle.
Toxicité pour le développement (gavage) Lapin (NZB) ARLA 1936947	Étude complémentaire. Les mères ont été exposées du JG 6 au JG 18. <u>Toxicité maternelle</u> ≥ 5 mg/kg p.c./jour : hépatocytes hypertrophiés. 25 mg/kg p.c./jour : quatre avortements (JG 17, 19, 19, 20), ↓ prise de p.c., perte de p.c. <u>Toxicité pour le développement</u> 25 mg/kg p.c./jour : légère ↓ du nombre de fœtus vivants/portée, ↓ p.c. des fœtus.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité pour le développement (gavage) – étude de détermination des doses Lapin (NZB) ARLA 1190340	Les DSENO n'ont pas été établies, parce qu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses. Les mères ont été exposées du JG 7 au JG 19. <u>Toxicité maternelle</u> ≥ 7,5 mg/kg p.c./jour : langueur, léthargie, état morose, respiration superficielle, ataxie, ↓ prise de p.c., ↓ consommation alimentaire. 15 mg/kg p.c./jour : un décès au JG 9. 30 mg/kg p.c./jour : trois décès (un animal trouvé mort au JG 9, deux sacrifiés à la suite d'un avortement le JG 20 ou 25), deux avortements, une portée perdue au complet, respiration superficielle, ataxie, perte de p.c. aux JG 7 à 13 chez les survivants. <u>Toxicité pour le développement</u> 15 mg/kg p.c./jour : ↓ poids des portées. 30 mg/kg p.c./jour : deux avortements, une portée perdue au complet, ↓ p.c. des fœtus, ↓ poids des portées, anomalies externes majeures chez 4 fœtus sur 8 dans une portée survivante (3 avec une queue rudimentaire, 1 avec acaudie).
Toxicité pour le développement (gavage) Lapin (NZB) ARLA 1190342, 1228856	Les mères ont été exposées du JG 7 au JG 19. <u>Toxicité maternelle</u> La DSENO n'a pas été établie, car des effets ont été constatés à la dose la plus faible. ≥ 3 mg/kg p.c./jour : langueur, polypnée, plissement des yeux. 12 mg/kg p.c./jour : deux avortements (animaux sacrifiés aux JG 17 et 19), trois portées perdues au complet, perte de p.c., ↓ prise de p.c., ↓ consommation alimentaire. <u>Toxicité pour le développement</u> DSENO = 6 mg/kg p.c./jour 12 mg/kg p.c./jour : deux avortements, trois portées perdues au complet, ↑ décès intra-utérins. Effet grave sur le développement (perte d'embryons et de fœtus) en présence de toxicité maternelle.
Toxicité pour le développement (espèce autre que rongeur) Demande d'exemption ARLA 2668513	Une demande d'exemption à l'obligation de présenter une nouvelle étude de toxicité pour le développement chez les espèces autres que les rongeurs a été accordée en fonction de la totalité des renseignements disponibles pour évaluer la toxicité d'amitraze pour le développement.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (eau potable) Rat (SD) ARLA 2720265	Étude complémentaire. Les parents mâles ont été exposés pendant deux semaines avant l'accouplement, puis pendant une période d'accouplement de deux semaines. Les parents femelles ont été exposés pendant deux semaines avant l'accouplement, puis pendant une période d'accouplement de deux semaines jusqu'au JL 4. <u>Toxicité pour les parents</u> ≥ 12 mg/kg p.c./jour : ↓ consommation alimentaire. 36 mg/kg p.c./jour : signes cliniques après 7 jours d'exposition (larmes rougeâtres, écoulement nasal, pelage taché, pelage terne, nervosité), ↓ p.c.; ↓ poids des vésicules séminales, ↓ poids absolu des testicules, ↓ poids absolu des épididymes, ↓ poids absolu de la prostate ventrale, ↓ motilité des spermatozoïdes, légère ↓ du nombre de spermatozoïdes, dégénérescence des spermatocytes dans les testicules chez un rat, exfoliation des cellules germinales dégénérescentes dans les canaux épididymaires chez un rat (mâle). <u>Toxicité pour la reproduction</u> 36 mg/kg p.c./jour : ↓ nombre de petits vivants à la naissance, ↑ pertes post-implantatoires. <u>Toxicité pour les petits</u> 36 mg/kg p.c./jour : ↓ taille moyenne des portées au JPN 4 vraisemblablement en raison de la taille réduite des portées au JPN 0, puisqu'il n'y avait aucune mention d'une augmentation du nombre de décès aux JPN 0 à 4 et que la taille des portées au JPN 4 était comparable à celle du JPN 0.
Étude de reproduction sur trois générations (régime alimentaire) Rat (Boots-Wistar) ARLA 1149925, 1244619	Étude complémentaire. Les parents ont été exposés pendant dix semaines avant l'accouplement. <u>Toxicité pour les parents</u> 20 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c. génération P, ↓ consommation alimentaire pendant les deux premières semaines d'exposition de la génération P. <u>Toxicité pour la reproduction</u> 20 mg/kg p.c./jour : ↓ naissances/mère F1. <u>Toxicité pour les petits</u> ≥1,5 mg/kg p.c./jour : ↓ indice de lactation F3. 5 mg/kg p.c./jour : ↓ indice de lactation (F1, F2), ↓ p.c. F2 et F3 (mesurée seulement au JPN 21). 20 mg/kg p.c./jour : ↓ indice de viabilité F1, ↓ prononcée de l'indice de lactation F1.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (gavage) – étude de détermination des doses Rat (SD) ARLA 2404307	Les DSENO n'ont pas été établies, parce qu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses. Les parents mâles ont été exposés pendant deux semaines avant l'accouplement, puis pendant une période d'accouplement de deux semaines, jusqu'au jour 49. Les parents femelles ont été exposés pendant deux semaines avant l'accouplement, puis pendant une période d'accouplement de deux semaines, jusqu'au JL 7. Les petits ont été exposés du JPN 8 au JPN 23. <u>Toxicité pour les parents</u> ≥ 3 mg/kg p.c./jour : vocalisation; ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ptose, pelage taché d'urine (mâles); hypoactivité durant la gestation, ↓ prise de p.c. avant l'accouplement, ↓ consommation alimentaire durant la gestation, ↑ réaction à la manipulation cinq heures après l'administration de la dose au jour 1 (femelles). ≥ 8 mg/kg p.c./jour : ↓ consommation alimentaire, signes cliniques (hyperréactivité au toucher, hypoactivité, posture voûtée), ↑ réaction à la manipulation de trois à six heures après l'administration de la dose au jour 6 (mâles); ↓ consommation alimentaire avant l'accouplement, signes cliniques (ptose, pelage souillé d'urine dans la région abdominale, hypoactivité, hyperréactivité au toucher, posture voûtée), ↑ réaction à la manipulation six heures après l'administration de la dose au jour 1 et de deux à six heures après l'administration de la dose au jour 6, ↓ dressement au retour dans la cage de l'animal de trois à six heures après l'administration de la dose au jour 6, ↓ température corporelle de trois à six heures après l'administration de la dose (femelles). 15 mg/kg p.c./jour : un mâle est mort au jour 26, ↓ température corporelle de trois à six heures après l'administration de la dose (mâles); ↓ p.c. avant l'accouplement et durant la gestation, ↓ p.c. aux JL 1 à 7 (femelles). <u>Toxicité pour la reproduction</u> 15 mg/kg p.c./jour : ↓ implantations/mère, ↓ petits/portée. <u>Toxicité pour les petits</u> ≥ 1 mg/kg p.c./jour : tremblements du corps entier à partir du JPN 8 (femelles). ≥ 3 mg/kg p.c./jour : tremblements du corps entier à partir du JPN 8 (mâles); ↓ p.c. et prise de p.c. du JPN 8 au JPN 23 (femelles). ≥ 8 mg/kg p.c./jour : ↑ mort des petits aux JPN 1 à 5, ↓ indice de viabilité (léger à 8 mg/kg p.c./jour), retard dans le réflexe de redressement en chute, résultats de la batterie d'observations fonctionnelles (activité réduite, tremblements du corps entier, posture ou comportement inhabituel) plus prononcés au JPN 13; ↓ p.c. et prise de p.c. aux JPN 8 à 23 (mâles); membres enflés (femelles). 15 mg/kg p.c./jour : légère ↑ du nombre de petits morts aux JPN 8 à 23, ↓ indice de lactation, hypoactivité; membres enflés (mâles); légère déshydratation (femelles).

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (gavage) Rat (SD) ARLA 2668512	Les parents mâles ont été exposés pendant quatre semaines avant l'accouplement, puis pendant une période d'accouplement de deux semaines, jusqu'au jour 87. Les parents femelles ont été exposés pendant deux semaines avant l'accouplement, puis pendant une période d'accouplement de deux semaines, jusqu'au JL 21. Les petits ont été exposés à partir du JPN 7. <u>Toxicité pour les parents – Génération P</u> DSENO = 1,5 mg/kg p.c./jour 7,5 mg/kg p.c./jour : pelage souillé d'urine dans la région abdominale, ↓ activité motrice, ↑ phosphatase alcaline; ↑ salivation, ↑ vocalisation au toucher, ↑ réaction à la manipulation, ↓ dressement, apparence négligée, souillure par l'urine ou des matières fécales, ↓ température corporelle, ↓ consommation alimentaire au cours de la période d'administration de la dose, ↓ p.c. au cours de la période d'administration de la dose, ↓ temps de céphaline activée, ↓ temps de Quick, ↑ bilirubine, ↑ cholestérol, ↓ glucose (mâles); ↓ consommation alimentaire la première semaine d'administration, perte de p.c. durant la première semaine d'administration, convulsions chez une femelle au JL 1 (femelle). <u>Génération F1 – Post-sevrage</u> DSENO chez les femelles = 0,5 mg/kg p.c./jour DSENO chez les mâles = 1,5 mg/kg p.c./jour ≥ 1,5 mg/kg p.c./jour : ↓ T4 au JPN 90 (femelles). 7,5 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., ↑ réaction à la manipulation, ↓ dressement, ↓ activité motrice, ↓ temps de céphaline activée, ↑ phosphatase alcaline; ↓ prise de p.c., ↓ consommation alimentaire, ↓ pH urinaire, ↓ taille de la région hypothalamique [non évaluée à plus faibles doses] (mâles); ptose, ↓ température corporelle, ↑ AST, ↑ ALT, ↑ gamma-glutamyl-transférase, ↑ bilirubine, vacuolisation hépatocellulaire, dégénérescence neuronale dans l'amygdale chez une femelle (femelles). <u>Toxicité pour les petits – Génération F1</u> DSENO chez les femelles = 0,5 mg/kg p.c./jour DSENO chez les mâles = 1,5 mg/kg p.c./jour ≥ 1,5 mg/kg p.c./jour : ↑ poids des glandes thyroïde/parathyroïde au JPN 21 (femelles). 7,5 mg/kg p.c./jour : ↑ mort de petits aux JPN 1 à 5 [comprend la perte de six petits chez une mère qui a eu des convulsions au JL 1], ↓ indice de viabilité, ↓ p.c. au JPN 21, ↓ prise de p.c. aux JPN 7 à 21; ↓ épaisseur du gyrus parahippocampal et du corps calleux au JPN 21 [morphométrie du cerveau non évaluée à de plus faibles doses] (mâles). <u>Toxicité pour la reproduction</u> DSENO = 1,5 mg/kg p.c./jour 7,5 mg/kg p.c./jour : légère ↓ du nombre de petits F1 nés vivants; ↓ poids absolu de l'utérus (F1), légère ↑ du nombre de femelles F1 en dioestrus permanent, légère ↑ du nombre de femelles F1 en prœstrus, ↑ follicules primordiaux (F1) (femelles). Effet grave chez les jeunes (mort de petits) en présence d'une toxicité maternelle (convulsions chez une mère, ↓ activité motrice).

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Effets de l'exposition prénatale sur le développement et le comportement du rat (gavage) – étude sur l'allaitement croisé Rat (Wistar) ARLA 2720279	Étude complémentaire. Les mères ont été exposées aux JG 1, 4, 7, 10, 13, 16 et 19 (une dose unique a été administrée). Aucun effet sur la mère lié au traitement n'a été observé à 20 mg/kg p.c./jour. Chez les petits nés de mères témoins et ayant reçu par allaitement croisé le lait de mères exposées, on a observé une ↓ du délai de développement du pelage. Chez les petits nés de mères exposées et ayant reçu par allaitement croisé le lait de mères témoins, on a observé une ↓ du délai d'ouverture du vagin. Chez les petits nés de mères exposées et ayant reçu par allaitement croisé le lait de mères exposées, on a observé une ↓ du délai de développement du pelage, un retard dans la percée des incisives, une ↑ de la locomotion au JPN 30, une ↑ du dressement au JPN 30, une ↓ du temps d'immobilité au JPN 30 et une ↓ du délai d'ouverture du vagin. Les résultats de cette étude semblent indiquer que l'exposition prénatale peut accélérer certaines étapes du développement (ouverture du vagin, développement du pelage) et en retarder d'autres (percée des incisives).
Effets de l'exposition postnatale sur le développement et le comportement du rat (gavage) Rat (Wistar) ARLA 2720280	Étude complémentaire. Les mères ont été exposées aux JL 1, 4, 7, 10, 13, 16 et 19 (une dose unique a été administrée). Aucun effet sur la mère lié au traitement n'a été observé à 10 mg/kg p.c./jour. Effets sur les petits à 10 mg/kg p.c./jour : retard dans le développement du pelage, dans l'ouverture des yeux et la descente des testicules, apparition de la réaction de sursaut, augmentation du temps requis pour effectuer le réflexe de redressement sur une surface aux JPN 3 et 5, ↑ activité motrice en champ ouvert aux JPN 16 à 18, différences qualitatives dans l'activité motrice (soulèvement de la tête, des épaules et du bassin un ou deux jours plus tard). Les résultats de cette étude semblent indiquer que l'exposition postnatale peut retarder certaines étapes du développement.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Effets de l'exposition prénatale et postnatale sur les concentrations de norépinéphrine, de sérotonine et de dopamine dans certaines régions du cerveau (gavage) Rat (Wistar) ARLA 2720165	Étude complémentaire. Les mères ont été exposées à partir du JG 6 jusqu'au JL 10 (une dose unique a été administrée). Aucun effet sur la mère lié au traitement n'a été observé à 20 mg/kg p.c./jour. Effets sur les petits à 20 mg/kg p.c./jour : ↓ concentrations 5-HT et 5-HIAA dans le cortex préfrontal, ↓ concentrations 5-HT et 5-HIAA dans le striatum, ↑ concentrations 5-HIAA dans le bulbe rachidien et l'hippocampe, ↓ concentrations NE et MHPG dans le cortex préfrontal et le striatum, ↓ renouvellement de la NE dans l'hypothalamus, ↓ DA dans le cortex préfrontal et l'hippocampe, ↓ DOPAC et HVA dans le cortex préfrontal, ↑ DOPAC et HVA dans l'hippocampe, ↓ DA dans le striatum, ↑ DOPAC et HVA dans le striatum, ↑ DOPAC dans le mésencéphale, ↑ renouvellement de la DA dans le striatum et l'hippocampe; ↓ renouvellement de la NE dans le cortex préfrontal (mâles); ↓ renouvellement de la 5-HT dans le cortex préfrontal, ↓ renouvellement de la NE dans le striatum (femelles).
Neurotoxicité aiguë (gavage) Rat (SD) ARLA 2198090	La DSENO n'a pas été établie, car des effets ont été constatés à la dose la plus faible. ≥ 50 mg/kg p.c. : ↓ p.c. aux jours 1 à 2, ↓ prise de p.c. aux jours 0 à 1, ↓ accoutumance à l'activité motrice au jour 0. ≥ 200 mg/kg p.c. : hypoactivité; région périoculaire souillée, bradypnée, ↓ force de préhension des pattes avant aux jours 7 et 14 (mâles). 800 mg/kg p.c. : hypersensibilité à la manipulation, réaction anormale au toucher au jour 7, réaction anormale à la douleur au jour 7, ↓ force de préhension des pattes arrière au jour 7, ↓ résultats des comptages de l'activité motrice au jour 7; décubitus ventral, convulsions, réactivité accrue à la manipulation au jour 7, abasie (incapacité de marcher) au jour 0 (mâles); région périoculaire souillée, bradypnée (femelles).
Neurotoxicité subchronique (90 jours) (régime alimentaire) Rat (SD) ARLA 2198091	DSENO = 2,8/2,9 mg/kg p.c./jour chez les mâles/femelles ≥ 11 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ consommation alimentaire, ↓ efficacité de conversion des aliments à la semaine 1; ↓ résultats des comptages de l'activité motrice à la semaine 2 (mâles); ↓ force de préhension des pattes arrière (femelles). 40/43 mg/kg p.c./jour : hypersensibilité, auto-morsure, détresse lors de la manipulation, réponse au toucher anormale, réponse à la douleur anormale, ↓ force de préhension des pattes avant, ↓ résultats des comptages de l'activité motrice; agression, pâleur de la peau et des yeux (perte de sang découlant de l'automorsure), état moribond (boiterie, position latérale, bradypnée, hypothermie) ayant mené au sacrifice prématuré d'un mâle au cours de la semaine 12, ↓ force de préhension des pattes arrière, ↓ accoutumance à l'activité motrice à la semaine 13 (mâles); incontinence urinaire (femelles).

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Effets de l'amitraze sur la fonction motrice et la neurobiochimie (dose unique par gavage) Rats (Wistar) ARLA 2720233	Étude complémentaire. ≥ 20 mg/kg p.c. : ↑ stéréotypie induite par l'apomorphine, ↑ durée du sommeil provoqué par le pentobarbital sodique. 100 mg/kg p.c. : changements en champ ouvert (↓ locomotion, ↓ dressement, ↑ temps d'immobilité 60 à 180 minutes après l'administration de la dose, ↑ NE (cerveau entier), ↑ DA (striatum), ↓ HVA (striatum et cerveau entier). Le traitement par amphétamine a accentué les changements dans les tests en champ ouvert observés avec l'exposition à l'amitraze; l'administration de métoclopramide a contré les effets de l'amphétamine sur la locomotion et la fréquence de dressement des rats exposés à l'amitraze. Le traitement par la yohimbine n'a eu aucun effet sur les changements liés à l'amitraze dans le comportement en champ ouvert. Le traitement par le métoclopramide a complètement antagonisé le comportement stéréotypé induit par l'apomorphine chez les rats exposés à l'amitraze. Les résultats de cette étude semblent indiquer que les effets de l'amitraze sur la fonction motrice sont une conséquence de ses effets inhibiteurs sur l'activité de la monoamine oxydase.
Effets sur les concentrations de norépinéphrine, de sérotonine et de dopamine dans les régions cérébrales de rats âgés de 30 et de 60 jours (gavage, cinq jours) Rat (Wistar) ARLA 2720176	Étude complémentaire. ≥ 20 mg/kg p.c./jour : ↑ concentrations 5-HT, ↓ concentrations 5-HIAA, ↓ vitesse de renouvellement 5-HT, ↑ concentrations NE, ↓ concentrations MHPG, ↓ vitesse de renouvellement NE, ↑ concentrations DA, ↓ concentrations DOPAC, ↓ concentrations HVA, ↓ vitesse de renouvellement DA [les résultats ont été observés dans toutes les régions cérébrales examinées : hypothalamus, mésencéphale, hippocampe, striatum, cortex préfrontal].
Effets sur le système d'oxydase hépatique à fonction mixte (gavage, quatre jours) Souris (B6C3F1) ARLA 1167719	Étude complémentaire. Une dose unique a été administrée. 100 mg/kg p.c./jour : état moribond et posture voûtée après la première dose (plus grave après la deuxième dose), ↑ poids du foie, ↑ cytochrome b5. Pas d'apparition d'oxydases à fonction mixte.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Effets sur le thymus et le cycle œstral (régime alimentaire, 33 semaines) Souris (CFLP) ARLA1167708	Étude complémentaire. Une dose unique a été administrée. 106/136 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., ↑ consommation alimentaire; combat (mâles); exsudation transitoire du vagin, respiration rapide/inégale, œstrus plus long, ↑ nombre de souris en œstrus prolongé, hypertrophie des ganglions lymphatiques, hypertrophie de la rate (femelles). Aucun effet sur le β-estradiol ou le poids du thymus. Aucune lésion histologique dans les ovaires, l'utérus ou l'hypophyse liée au traitement.
Effets sur le cycle œstral et les hormones (régime alimentaire, 28 semaines) Souris (B6C3F1) ARLA 2720238	Étude complémentaire. ≥ 15 mg/kg p.c./jour : ↑ déhydroépiandrostérone, ↓ progestérone, ↑ poids relatif du foie (femelles). 60 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., ↑ nombre d'animaux en prœstrus, ↓ nombre d'animaux en dioestrus, ↓ concentrations de prolactine, ↑ captage des hormones thyroïdiennes, ↓ azote uréique dans le sang, ↓ glucose sérique (femelles). Aucun effet sur la durée du cycle œstral.
Effet sur le cycle œstral du rat (régime alimentaire, 18 semaines) Rat (souche inconnue) ARLA 2720238	Étude complémentaire. Une dose unique a été administrée. 10 mg/kg p.c./jour : ↑ durée du cycle œstral.
Effets immunotoxiques chez le rat (gavage, 28 jours) Rat (Wistar) ARLA 2720237	Étude complémentaire. ≥ 21 mg/kg p.c. : ↓ volume globulaire moyen, ↓ épaisseur des coussinets à 24 heures. 27 mg/kg p.c. : ↑ poids relatif des glandes surrénales, ↓ nombre de cellules de la rate, ↓ cellules formatrices de plaques/rate. Aucun effet sur les cellules formatrices de plaques/10^6 cellules de la rate.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Effets sur les paramètres biochimiques du sérum, du stress oxydatif et de métabolisation des médicaments (gavage à dose unique et gavage pendant 40 jours) Rat (Wistar) ARLA 2720254	Étude complémentaire. Une dose unique a été administrée pour chaque schéma posologique. Dose unique à 170 mg/kg p.c. : ↑ malondialdéhyde (dans le foie, le cerveau, la rate, les testicules et les érythrocytes), ↑ oxyde nitrique (dans le foie, les reins, le cerveau, la rate et les testicules), ↓ superoxyde dismutase (dans le foie, les reins, le cerveau, la rate et les érythrocytes), ↓ catalase (dans les reins et la rate), ↓ glutathion peroxydase (dans le foie, les reins, le cerveau, la rate, les testicules et les érythrocytes), ↑ glucose, ↓ HDL, ↑ LDL, ↑ AST, ↑ phosphatase alcaline, ↓ G6PD. Traitement de 40 jours à raison de 25 mg/kg p.c./jour : ↑ malondialdéhyde (dans le foie, les reins, le cerveau, la rate, les testicules et les érythrocytes), ↑ oxyde nitrique (dans le foie, les reins, le cerveau, la rate et les testicules), ↓ superoxyde dismutase (dans le foie, les reins, le cerveau, la rate, les testicules et les érythrocytes), ↓ catalase (dans le foie, les reins, le cerveau, la rate, les testicules et les érythrocytes), ↓ glutathion peroxydase (dans le foie, les reins, le cerveau, la rate, les testicules et les érythrocytes), ↑ glucose, ↑ triglycérides, ↑ LDL, ↑ AST, ↑ ALT, ↑ phosphatase alcaline, ↓ protéines totales, ↓ albumine, ↑ CYP2E1, ↑ CYPB5, ↑ CYTC, ↓ G6PD, ↓ glutathion.
Génotoxicité ARLA 1166799, 1166800, 1166801, 1166806, 1166807, 1166808, 1166810, 1244614, 1936950, 1936951, 1936952, 1166804, 2720281	Dans l'ensemble, le potentiel de génotoxicité est négatif. Plusieurs études de mutagénicité menées sur l'amitraze n'ont pas réussi à démontrer la possibilité d'un pouvoir mutagène. Ces études comprenaient des essais de mutation ponctuelle microbienne, une étude de létalité dominante réalisée sur des souris mâles et femelles, un test du micronoyau chez la souris, une synthèse non programmée de l'ADN sur des cellules embryonnaires humaines et un essai de transformation cellulaire. Un test de mutagenèse sur cellules de lymphome de souris a donné des résultats équivoques à des concentrations cytotoxiques.
Toxicocinétique Souris (CFLP) ARLA 2720107	Des études préliminaires menées sur des souris CFLP ont montré un métabolisme et une excrétion rapides. Dans les 48 heures suivant l'administration, de 70 à 90 % d'une dose unique par voie orale a été éliminée, dont 44 à 53 % de la dose administrée dans l'urine et 36 à 46 % dans les matières fécales. Les concentrations plasmatiques maximales ont été observées dans les 45 minutes suivant l'administration de la dose et ont atteint un plateau dans les six heures suivant l'administration de la dose.
Toxicocinétique Souris (B6C3F1) ARLA 2720107	Les souris B6C3F1 (mâles et femelles) ayant reçu une dose unique par voie orale de 10 mg/kg p.c. d'amitraze marqué au ^{14}C, avec et sans préconditionnement (administration par le régime alimentaire de 100 mg/kg p.c./jour et de 400 mg/kg p.c./jour pendant deux périodes de trois semaines), ont éliminé environ 86 % du radiomarqueur dans les 24 heures, dont 62 % de la dose présente dans l'urine. Les taux d'élimination dans l'urine ou les matières fécales ne différaient pas d'un sexe à l'autre ni selon le prétraitement par le régime alimentaire. Les taux les plus élevés de radioactivité dans les tissus ont été constatés dans le foie, les glandes surrénales et les yeux, sans disparités manifestes observées en ce qui a trait aux souris préconditionnées ou non préconditionnées.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicocinétique Rat (SD) ARLA 2720107	L'amitraze marqué au ^{14}C administré par voie orale en une seule dose de 5 mg/kg p.c. à 2 rats SD mâles a été rapidement éliminé, les concentrations maximales dans l'urine ayant été atteintes entre 3 et 8 heures. L'élimination s'est principalement effectuée par l'urine (78 % de la dose administrée après 96 heures) et peu dans les matières fécales (9 % de la dose après 96 heures). C'est dans le foie que la concentration de radioactivité dans les tissus était la plus élevée. Les études du métabolisme réalisées chez les rats SD mâles et femelles ayant reçu de l'amitraze marqué au ^{14}C par voie orale en une seule dose de 1, 10, 50 ou 100 mg/kg p.c. ont fait état d'une dégradation complète des métabolites et des conjugués urinaires après 24 heures. Les résultats révèlent également que l'amitraze a été rapidement hydrolysé en BTS 27271 dans l'estomac, avec d'autres réactions métaboliques probablement produites par un processus enzymatique qui semblait devenir saturé à fortes doses.
Toxicocinétique Chien (race et sexe inconnus) ARLA 2720107	Les résultats des essais auxquels ont été soumis cinq chiens exposés à l'amitraze marqué au ^{14}C par voie orale en une seule dose de 4 mg/kg p.c. (capsule) ont montré une absorption rapide ainsi que des concentrations sanguines maximales dans les 8 heures suivant l'exposition. Environ 80 % de la dose administrée était éliminée dans les 24 heures et 100 % de la dose administrée était éliminée dans les 72 heures (80 % dans l'urine, 20 % dans les matières fécales). Un seul chien a reçu par voie orale de l'amitraze à raison de 4 mg/kg p.c. environ 15 minutes après le repas. Des échantillons du contenu de l'estomac ont été prélevés 15 minutes après l'administration de la dose et à des intervalles de 30 minutes par la suite, jusqu'à ce que l'estomac soit vide. Le métabolite BTS 27271 a été détecté dans tous les échantillons, et la concentration maximale était atteinte une heure après l'administration. Les concentrations maximales d'amitraze ont été observées 15 minutes après l'administration de la dose. Par la suite, la concentration de résidus a rapidement diminué après un certain temps, et était inférieure à 0,1 ppm après une heure et 45 minutes suivant l'administration. Des produits de réaction formés à partir de l'amitraze marqué au ^{14}C dans les sucs gastriques des chiens après 1 et 8 minutes ont révélé la présence de plusieurs produits de dégradation, à savoir les métabolites BTS 23868 (44 à 72 %), BTS 27271 (10 à 21 %) et BTS 27919 (7 à 16 %). L'amitraze non modifié ne représentait qu'un faible pourcentage de la radioactivité (3 à 6 %) après 1 et 8 minutes.
Toxicocinétique Babouin ARLA 2720107	Une dose unique par voie orale de 10 mg/kg p.c. d'amitraze marqué au ^{14}C administrée à des babouins (1/sexe) a été rapidement éliminée; 83 % et 86 % de la dose administrée a été éliminée dans les 72 heures chez les mâles (58 % dans l'urine, 25 % dans les matières fécales) et chez les femelles (76 % dans l'urine, 10 % dans les matières fécales), respectivement. Les concentrations de résidus dans les tissus les plus élevées se trouvaient dans le foie; les yeux présentaient aussi des concentrations relativement élevées.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Métabolisme Diverses espèces ARLA 1936953	Des essais menés chez la souris, le rat, le chien, le chat, le veau et la vache indiquent que les conjugués du métabolite BTS 28369 étaient les principaux métabolites urinaires qui, après hydrolyse, ont été convertis en l'acide libre. La comparaison du métabolisme de l'amitraze marqué au ^{14}C chez le rat, la souris, le babouin et l'humain a révélé que tous les métabolites urinaires chez ces espèces étaient impossibles à distinguer sur le plan chromatographique. Les données semblent indiquer que les métabolites suivants se sont formés chez toutes les espèces testées à des concentrations de 1 à 6 % pour chaque métabolite : BTS 24868, BTS 27919, BTS 28369, BTS 39098, BTS 31158 et BTS 27271. Le métabolisme ou la dégradation de l'amitraze est relativement rapide et fait intervenir une hydrolyse pour former le BTS 27271 [*N*-(2,4-diméthylphényl)-*N'*-méthyl-formamidine] et le BTS 27919 [2,4-diméthyl formanilide] avec la création subséquente du métabolite principal et terminal, le métabolite BTS 28369 [acide 4-amino-3-méthylbenzoïque].

Tableau V Profil de toxicité des métabolites de l'amitraze

[Sauf indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes; si les effets ne sont pas les mêmes chez les deux sexes, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virgules. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel.]

Type d'étude, Animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
BTS 28369 Voie orale, 21 jours (gavage) Rat (Boots-Wistar) ARLA 1244639	La DSENO n'a pas été établie, car l'étude a été jugée complémentaire. 250 mg/kg p.c./jour : légère ↓ p.c., ↓ azote uréique dans le sang, ↓ densité urinaire (mâles); ↑ poids relatif de la rate (femelles).
BTS 27271 Voie orale, 90 jours (capsule) Chien (beagle) ARLA 1244637	DSENO = 0,1 mg/kg p.c./jour 0,25 mg/kg p.c./jour : somnolence ou tranquillité anormale souvent accompagnée de sommeil deux heures après l'administration de la dose, ↓ température corporelle une et deux heures après l'administration de la dose. 1,0 mg/kg p.c./jour : ↓ fréquence cardiaque une et deux heures après l'administration de la dose.

Type d'étude, Animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
BTS 28369 Voie orale, 90 jours (capsule) Chien (beagle) ARLA 1244638	DSENO = 100 mg/kg p.c./jour (dose la plus élevée testée)
BTS 24868 Oncogénicité, 18 mois (régime alimentaire) Souris (HaM/ICR) ARLA 2720761	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, car l'étude a été jugée complémentaire. Aucun signe d'oncogénicité.
BTS 24868 Oncogénicité, 2 ans (régime alimentaire) Rat (SD) ARLA 2720761	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, car l'étude a été jugée complémentaire. Légère augmentation des cas d'adénocarcinomes pulmonaires chez les mâles (0/16, 0/20, 3/24). Signes équivoques d'oncogénicité.
Génotoxicité ARLA 1166802, 1166803, 1166804, 1166809, 1166814	Les métabolites BTS 27271 et BTS 27919 ont donné un résultat négatif à l'essai de mutation ponctuelle microbienne. Le métabolite BTS 24868 s'est avéré négatif pour l'induction de micronoyaux chez la souris (in vivo) et la transformation morphologique des fibroblastes d'embryons de souris (in vitro). L'indication d'une mutagénicité a été démontrée dans le cas du métabolite BTS 24868 lors d'un essai de mutation génique sur des cellules de mammifères au moyen de cellules de lymphomes de souris.

Tableau VI Valeurs de référence toxicologique utilisées pour l'évaluation des risques pour la santé associés à l'amitraze

Type d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	ME cible
Voie cutanée – toutes les durées[2]	Voie orale chez le chien, 24 mois (capsule); étude étayée par les résultats de l'étude par voie orale chez le chien, 90 jours (capsule).	DSENO = 0,25 mg/kg p.c./jour Dépression du système nerveux central, ↓ température corporelle et pouls.	300
Voie orale accidentelle – toutes les durées	Voie orale chez le chien, 24 mois (capsule); étude étayée par les résultats de l'étude par voie orale chez le chien, 90 jours (capsule).	DSENO = 0,25 mg/kg p.c./jour Dépression du système nerveux central, ↓ température corporelle et pouls.	300
Cancer	Dans l'ensemble, le poids de la preuve étayait la conclusion que la carcinogénicité n'était pas un critère d'effet préoccupant pour l'évaluation des risques.		

[1] La ME désigne une ME cible pour les évaluations résidentielles.
[2] Comme une DSENO par voie orale a été choisie, un facteur d'absorption cutanée a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

Références

A. Études considérées pour l'évaluation chimique

Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

N° de l'ARLA	Référence
1647186	1999, Amitraz Technical, Chemistry information , DACO: 2.1,2.11.1,2.11.2,2.11.3,2.11.4,2.12.1,2.12.2,2.13.1,2.13.2,2.13.3,2.13.4,2.2 CBI
1936869	2010, Product Identity, DACO: 2.1,2.2,2.3,2.4,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9 CBI
1936871	1987, AMITRAZ: PHYSICAL AND CHEMICAL CHARACTERISTICS - COLOUR, PHYSICAL STATE AND ODOUR, DACO: 2.14.1,2.14.2,2.14.3 CBI
1936872	1987, THE DETERMINATION OF THE MELTING POINT OF AMITRAZ BY DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY (DSC)., DACO: 2.14.4 CBI
1936873	1987, THE DETERMINATION OF THE DENSITY OF AMITRAZ TECHNICAL., DACO: 2.14.6 CBI
1936874	1991, BTS 27919 (R000230): DETERMINATION OF THE pKa, DACO: 2.14.7 CBI
1936875	1989, AMITRAZ: SOLUBILITY IN ORGANIC SOLVENTS AT 25C, DACO: 2.14.8 CBI
1936876	1988, SOLUBILITY IN ORGANIC SOLVENTS - Addendum, DACO: 2.14.8 CBI
1936877	1987, DETERMINATION OF THE VAPOUR PRESSURE OF AMITRAZ, DACO: 2.14.9 CBI
1936879	1989, AMITRAZ: DETERMINATION OF THE pKa, DACO: 2.14.10 CBI
1936880	1990, AMITRAZ: DETERMINATION OF THE PARTITION COEFFICIENT BETWEEN N-OCTANOL AND WATER AT 25, DACO: 2.14.11 CBI
1936883	2008, UV Spectrophotometry of Amitraz Insecticide, DACO: 2.14.12 CBI
1936884	1989, AN ASSESSMENT OF THE SENSITIVITY OP TECHNICAL AMITRAZ TO METALS AND METAL IONS, DACO: 2.14.13 CBI
1936885	1993, THE DETERMINATION OF STORAGE STABILITY OF AMITRAZ TECHNICAL, DACO: 2.14.14 CBI
1954743	2010, Applicants Name and Manufacturers Name, DACO: 2.1,2.2 CBI
1954744	2009, Amitraz Technical (Alternate source) Product Properties - Group A, DACO: 2.11.1,2.11.2,2.11.3,2.11.4,2.12.1,2.13.1,2.13.2 CBI
1954745	2010, Preliminary Analysis of Five Batches of TECHNICAL AMITRAZ, DACO: 2.13.3 CBI
2007057	Description of Starting Materials, DACO: 2.11.2 CBI
2007058	Detailed Production Process Description, DACO: 2.11.3 CBI
2007059	2011, Discussion of Formation of Impurities, DACO: 2.11.4 CBI
2007061	Methodology/Validation, DACO: 2.13.1 CBI
2007062	Methodology/Validation - Additional Information, DACO: 2.13.1 CBI
2020169	2011, Response to clarifications questions, DACO: 2.2 CBI

B. Études considérées pour l'évaluation toxicologique

Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

N° de l'ARLA	Référence
2198090	2007, Acute Neurotoxicity Study of Amitraz in Rats, DACO: 4.5.12
2198091	2007, Ninety-Day Repeated Dose Oral Neurotoxicity Study of Amitraz by Dietary Administration in Rats, DACO: 4.5.12
2198092	2007, Homogeneity and Stability Test of Amitraz in Dosing Solution, DACO: 4.5.12
2198093	2006, Homogeneity and Stability of Amitraz in powder diet, DACO: 4.5.13
2404307	2014, An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Toxicity Study of Amitraz in P-Generation Male and Female Rats and F1-Generation Pups - Final Report, DACO: 4.5.1,4.5.14
2668512	2016, Oral (Gavage) Extended One-Generation Reproduction Toxicity Study of Amitraz in Rats, DACO: 4.5.1,4.5.14
2668513	2016, Waiver Request for Developmental Toxicity in the Rabbit, DACO: 4.5.3
1149925	Multigeneration Feeding Test in Rats (T50) By M.M. Sutton Addendum Containing Table Of Pups Born Alive (Amitraz), DACO: 4.5.1
1166799	BTS 27419: Mutagenicity Testing Against Salmonella Typhimurium Strains TA1535, TA1537 and TA1538 in the Prsence and Absence of Liver Microsomes from Male and Female Mice, DACO: 4.5.4
1166800	Dominant Lethal Assay Of Amitraz in Female Mouse, DACO: 4.5.4
1166801	Dominant Lethal Assay Of Amitraz in Male Mouse, DACO: 4.5.4
1166802	Micronucleus Study In Mice Using BTS 24868, DACO: 4.5.4
1166803	Tech BTS 27271 Ames Bacterial Mutagenicity Test (Metabolite Of Amitraz), DACO: 4.5.4
1166804	Tech BTS 27919 Ames Bacterial Mutagenicity Test (Metabolite Of Amitraz), DACO: 4.5.4
1166806	Tech Amitraz: Ames Bacterial Mutagenicity Test, DACO: 4.5.4
1166807	Tech Amitraz: Induction Of Morphological Transformation in C3H10 T1\2 Cells, DACO: 4.5.4
1166808	Tech Amitraz: Unscheduled DNA Synthesis in Human Embryonic Cells, DACO: 4.5.4
1166809	Tech BTS 24868 (2,4-Xylidene): Mouse Lymphoma Mutation Assay, DACO: 4.5.4
1166810	Tech Amitraz: Mouse Lymphoma Mutation Assay, DACO: 4.5.4
1166814	Tech BTS 24868 (2,4-Xylidene): Induction of Morphological Transformation in C3H10 T1\2 Cells, DACO: 4.5.4
1166816	Amitraz 104 Week Tumorigenicity Study in Mice. Final Report. BTS 153/8262/A. DACO: 4.4.2
1166817	Amitraz 104 Week Tumorigenicity Study in Mice. Final Report. BTS 153/8262/A. Appendices., DACO: 4.4.2
1167708	Amitraz: Investigation of Effects on the Thymus Gland and Oestrous Cycle in Mice, DACO: 4.3.1

1167719	Amitraz: Effect of Amitraz on the Hepatic Mixed Function Oxidase System of Male and Female Mice Following Oral Administration. DACO: 4.5.9
1190339	Technical Amitraz: Range-Finding Study in the Pregnant Rat, DACO: 4.5.2
1190340	Technical Amitraz: Range-Finding Study in the Pregnant Rabbit, DACO: 4.5.3
1190341	Technical Amitraz: Teratogenicity Study in the Rat, DACO: 4.5.2
1190342	Technical Amitraz: Teratogenicity Study in the Rabbit, DACO: 4.5.3
1228854	Determination of Amitraz Concentrations in Methyl Cellulose Suspensions for Two Teratology Studies in the Rabbit (T278a), DACO: 4.5.2
1228856	Rabbit Teratogenicity Study (T279), DACO: 4.5.2
1228857	Rat Teratogenicity Study (T278), DACO: 4.5.2
1231956	1987, T294 Technical Amitraz: Assessment of Delayed Contact Hypersensitivity in the Guinea Pig, DACO: 4.2.6
1244605	BTS 27 419 – Interim Report After 52 Weeks of a 2 Year Chronic Toxicity Study in Rats, DACO: 4.4.1
1244606	BTS 27 419: Carcinogenicity and Long-Term Toxicity Study in Rats, DACO: 4.4.1,4.4.2
1244611	BTS 27 419 – Interim Report After 53 Weeks of a 2 Year Chronic Toxicity Study in Dogs, DACO: 4.4.1
1244612	BTS 27 419 – Interim Report After 18 Months of a 2 Year Chronic Toxicity Study in Dogs, DACO: 4.4.1
1244613	BTS 27 419: 2 Year Oral Toxicity Study in Dogs, DACO: 4.4.1
1244614	1976, Mutagenicity Testing in Bacterial In Vitro Systems, DACO: 4.5.4
1244615	90 Day Toxicity Study in Rats, DACO: 4.7
1244617	1973, Effect on Pregnancy, Parturition and Care of Young In Rats, DACO: 4.5.1
1244619	BTS 27 419: Multigeneration Feeding Test in Rats, DACO: 4.5.1
1244626	1972, 3 Month Feeding Study on Rats, DACO: 4.7
1244631	Mitaban Canada - Dog Study, DACO: 4.4.1
1244634	1972, 3 Month Feeding Study on Mice, DACO: 4.7
1244635	BTS 27 419: 90 Day Chronic Toxicity Study in Mice, DACO: 4.7
1244637	1973, Oral Toxicity Study in Beagle Dogs, DACO: 4.7
1244638	1974, BTS 28 369: 90 Day Oral Toxicity Study in Dogs, DACO: 4.7
1244639	BTS 27 419 Metabolites: Chronic Oral Toxicity of BTS 28 369 To Rats, DACO: 4.7
1936905	1972, Acute Inhalation Toxicity to the Rat of BTS 27 419., DACO: 4.2.3
1936911	BTS 27419: Contact Sensitisation in the Guinea Pig., DACO: 4.2.6
1936920	1971, BTS 27 419 : 90 - Day Toxicity Study in Dogs., DACO: 4.3.2
1936947	BTS 27419: Teratogenicity in the Rabbit., DACO: 4.5.3
1936950	1988, Technical Amitraz Metaphase Chromosome Analysis of Human Lymphocytes Cultured In Vitro., DACO: 4.5.5
1936951	1983, Technical Amitraz: Induction of Morphological Transformation in C3H Loti Cells., DACO: 4.5.7
1936952	1983, Technical Amitraz: Unscheduled DNA Synthesis in Human Embryonic Cells., DACO: 4.5.7
1936953	1984, A Comparison of the Metabolism Of 14C-Amitraz in Rat, Mouse, Baboon and Human., DACO: 4.5.9

1858748	1998, Amendment # 1 to Laboratory Study Number 3669-97. Amitraz-Pyriproxyfen Collars. Target Animal Safety Evaluation of Combination Amitraz-Pyriproxyfen Collars on Puppies., DACO: 4.9
1858751	1989, Evaluation of the Dermal Sensitization Potential of 9% Amitraz Collars (Ground) in Guinea Pigs., DACO: 4.9
1858753	1988, Evaluation of 9% Amitraz Collars (Ground) for Primary Dermal Irritation in Rabbits., DACO: 4.9
1858755	1989, Acute Oral Toxicity Evaluation of 9% Amitraz Collars in Rats., DACO: 4.9
1858754	1988, Acute Dermal Toxicity Evaluation of 9% Amitraz Collars in Rabbits., DACO: 4.9

Autres renseignements considérés

Renseignements publiés

N° de l'ARLA	Référence
2720165	2011, J. Del Pino, M.A. Martinez, V.J. Castellano, E. Ramos, M.R. Martinez-Larranaga, A. Anadon, Effects of prenatal and postnatal exposure to amitraz on norepinephrine, serotonin and dopamine levels in brain regions of male and female rats - Toxicology, Volume 287, Pages 145 to 152., DACO: 4.8
2720176	2013, J. Del Pino, M.A. Martinez, V. Castellano, E. Ramos, M.R. Martinez-Larranaga, A. Anadon, Effects of exposure to amitraz on noradrenaline, serotonin and dopamine levels in brain regions of 30 and 60 day old male rats - Toxicology, Volume 308, Pages 88 to 95., DACO: 4.8
2720233	1993, J.C. Florio, M. Sakate, J. Palermo-Neto, Effects of amitraz on motor function - Pharmacology and Toxicology, Volume 73, Pages 109 to 114., DACO: 4.8
2720237	2007, L. Institoris, H. Banfi, Z. Lengyel, A. Papp, L. Nagymajtenyi, A study on immunotoxicological effects of subacute amitraz exposure in rats - Human and Experimental Toxicology, Volume 26, Pages 441 to 445., DACO: 4.8
2720238	1998, Amitraz - Joint Meeting of Pesticide Residues, Toxicological Evaluation, DACO: 4.8
2720254	2015, M. Kanbur, Y. Silig, G. Eraslan, M. Karabacak, Z.S. Sarica, S. Sahin, The toxic effect of cypermethrin, amitraz and combinations of cypermethrin-amitraz in rats - Environmental Science and Pollution Research, Volume 25, Pages 5232 to 5242., DACO: 4.8
2720265	2010, J-H. Lim, S-H. Kim, K-H. Kim, N-H. Park, I-S. Shin, C. Moon, S-H. Park, S-H. Kim, J-C. Kim, Reproductive and developmental toxicity of amitraz in Sprague-Dawley rats - Toxicological Research, Volume 26, Pages 67 to 74., DACO: 4.8
2720279	1994, J. Palermo-Neto, J.C. Florio, M. Sakate, Developmental and behavioral effects of prenatal amitraz exposure in rats - Neurotoxicology and Teratology, Volume 16, Pages 65 to 70., DACO: 4.8
2720280	1997, J. Palermo-Neto, M. Sakate, J.C. Florio, Developmental and behavioral effects of postnatal amitraz exposure in rats - Brazilian Journal of Medical and Biological Research, Volume 30, Pages 989 to 997., DACO: 4.8

2720281	1988, B. Tudek, J. Gajewska, M. Szczypka, I. Rahden-Staron, T. Szymczyk, Screening for genotoxic activity of amitraz with short-term bacterial assays - Mutation Research, Volume 204, Pages 585 to 591., DACO: 4.8
2720289	1978, E. Weisburger, A.B. Russfield, F. Homburger, J.H. Weisburger, E. Boger, C.G. Van Dongen, K.C. Chu, Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity - Journal of Environmental Pathology and Toxicology, Volume 2, Pages 325 to 356., DACO: 4.8
2720760	1978, International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man (Volume 16) - Some Aromatic Amines and Related Nitro Compounds - Hair Dyes, Colouring Agents, and Miscellaneous Industrial Chemicals, DACO: 4.8

Renseignements non publiés

N° de l'ARLA	Référence
2720107	1993, Toxicology Input to Pesticides Ruling Proposal, Health Canada, DACO: 4.8
2720761	1978, PMRA review of select amitraz studies, DACO: 4.8

C. Études considérées pour l'évaluation de l'exposition professionnelle

Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

N° de l'ARLA	Référence
1146341	1993, (14C)- AMITRAZ: DERMAL ABSORPTION IN THE RAT (194/69-1011;TOX/91217;TOX/93/179-230)(MITAC WP), DACO: 6.4
1156277	1994, PREVENTIC COLLAR BYSTANDER RISK TEST IN DOG (516.03/0005)(PREVENTIC TICK COLLAR FOR DOGS), DACO: 5.1
1174806	CONCENTRATION OF AMITRAZ IN THE COLLAR (AND HAIR) WORN BY FEMALE BEAGLE DOGS, VIRBAC S.A., WIPE TEST COMPLEMENTARY INFORMATION, DATA TABLES, SUBN. # 90-0017 REGN. # 24496 (PREVENTIC COLLAR), DACO: 5.9

D. Autres renseignements considérés

Renseignements publiés

N° de l'ARLA	Référence
2762409	European Commission 2004. COMMISSION DECISION of 12 February 2004 concerning the non-inclusion of amitraz in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing this active substance. 2004/141/EC